

Aus dem Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. H.-J. Merker
und
dem Institut für Toxikologie und
Embryonalpharmakologie (SFB 29)
der Freien Universität Berlin

**DIE EMBRYONALE UND FETALE MORPHOGENESE
DES HIRNS UND SEINER DERIVATE BEIM MARMOSET
(*Callithrix jacchus*)**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Stephan Johannes Richter
aus Berlin

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0036

Aus dem Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Merker
und
dem Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie (SFB 29)
der Freien Universität Berlin



DIE EMBRYONALE UND FETALE MORPHOGENESE DES HIRNS
UND SEINER DERIVATE BEIM MARMOSET
(*Callithrix jacchus*)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Stephan Johannes Richter
aus
Berlin

Referent: Professor Dr. med. H.-J. Merker
Correferent: Professor Dr. med. J. Cervos-Navarro

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. 1. 1983

Meinen Söhnen

JOHANNES-PAUL

und

CARL-PHILIP

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0 Einleitung	1
2.0 Material und Methoden	7
2.1 Marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>) - der gemeine Pinseleffe	7
2.1.1 Nomenklatur	7
2.1.2 Der Marmoset im System der Primaten	7
2.1.3 Herkunft, Gestalt, Zucht, Verhalten	9
2.2 Methoden zur Schwangerschaftsbestimmung	11
2.3 Gewinnung der Embryos	12
2.4 Histologie	13
3.0 Befunde	15
4.0 Diskussion	51
5.0 Zusammenfassung	70
6.0 Literaturverzeichnis	72
Bildanhang	
Lebenslauf	

1.0 Einleitung

Kongenitale Mißbildungen stellen noch immer ein weltweites Problem dar. Bei einem Drittel aller Totgeburten wurden Mißbildungen gefunden (NELSON and FORFAR, 1969).

Lebendgeborene sind - in Abhängigkeit von der Definition - zu 3 - 10 % Träger von Abnormalitäten. Das Zentralnervensystem und die Sinnesorgane sind daran wesentlich beteiligt (FORFAR and CRANSTON, 1978).

Die Ätiologie kongenitaler Mißbildungen ist in 65 - 70 % der Fälle unbekannt (WILSON, 1973).

Eine Anzahl von Pharmaka, insbesondere Thalidomid, führen zu Mißbildungen, wenn sie im ersten Trimenon der Schwangerschaft zur Anwendung kommen und sind damit teratogen. Der Anteil pharmaka-induzierter Mißbildungen an kongenitalen Abnormalitäten wird auf 3 - 4 % geschätzt (NELSON and FORFAR, 1971).

Mißbildungen des Zentralnervensystems und der Sinnesorgane können z.B. durch mütterliche Analgetika-, Barbiturat- und tricyclische Antidepressivaexpositionen im ersten Trimenon hervorgerufen werden. Für diese Pharmaka besteht hinsichtlich ihres Einsatzes während der Schwangerschaft keine zwingende Notwendigkeit. Sie werden aber dennoch in nicht geringem Maße eingenommen.

Es gibt jedoch Fälle, bei denen Pharmaka während der Schwangerschaft verabreicht werden müssen (Diabetes, Epi-



lepsie, Herzfehler, Asthma, schwere Infektionen).

Die Nutzung von Pharmaka während der Schwangerschaft setzt die Überprüfung ihrer teratogenen Eigenschaften voraus. Diese muß an einem geeigneten Modell erfolgen. Der Tierversuch bietet die besten Voraussetzungen hierfür.

Tierversuche wurden schon im Altertum durchgeführt und hatten dort, da Untersuchungen am Menschen untersagt waren, Modellcharakter für die Humananatomie. Fragen der Species-Spezifität, d.h. das Problem der Übertragbarkeit des Tierversuchs auf den Menschen, spielte also bereits hier eine wesentliche Rolle.

Der römische Arzt Galen von PERGAMON (129 - 199 AD) führte Untersuchungen über die Lokalisation von Hirnstrukturen an Nicht-Primaten durch und trug damit teilweise zu den Fehlvorstellungen über Struktur und Funktion des menschlichen Hirns bei (WOOLAM, 1958).

Das Problem der Species-Spezifität stellt sich heute in gleichem Maße für teratologische Forschungen.

Seit geraumer Zeit existieren Arbeiten, die die Nutzung von Nagetieren zur experimentellen Erzeugung kongenitaler Malformationen (KALTER and WARKANY, 1959) zum Inhalt haben.

Die Humanmanifestation der teratogenen Eigenschaften des Thalidomids wies die Notwendigkeit teratologischer Untersuchungen an geeigneten menschenähnlichen Modellen nach. SMITH (1969) und WILSON (1971) zeigten die Nutzbarkeit von

nicht-humanen Primaten zur Testung von Pharmaka und zur Eruierung der Wirkung von bekannten Humanteratogenen auf.

NEUBERT et al. (1978) stellten die Ähnlichkeit der Ontogenese arzneimittelmetabolisierender Enzyme bei nicht-humanen Primaten und bei Menschen fest.

Nicht-humane Primaten (Macaque) wurden bereits von GALEN zu anatomischen Studien genutzt (SARTON, 1954). Friedrich THIEDEMANN (1781 - 1861) arbeitete mit Affen als Versuchstieren (CLARKE and O'MALLEY, 1968). In der Mitte des 19. Jahrhunderts nahm die Zahl der vergleichenden neuroanatomischen Untersuchungen mit Affen als Tiermodell von Jahr zu Jahr zu (MEYER, 1971).

Die pharmazeutische Industrie erhob in den letzten Jahren immer mehr die Forderung nach der Nutzung einer Primatenart als Labortier zur Beurteilung des teratogenen Risikos. Seit ca. 20 Jahren werden vereinzelt Primaten mit unterschiedlichem Erfolg zu diesem Zwecke eingesetzt.

Die menschenähnlichsten Primaten sind die Altweltaffen (Macaque, Papio), die den höchsten Neocortilisationsindex besitzen (STEPHAN, 1967). Diese Tiere sind im Erwachsenenstadium groß und ihre Unterbringung und Haltung sowie die Züchtung sind teuer und schwierig. Es entstand deshalb der Wunsch nach einem Tier, das leicht zu züchten ist, sich versuchstechnisch gut eignet und eine kurze Entwicklungszeit vom Embryo zum geschlechtsreifen Tier durchläuft.

Der Marmoset (*Callithrix jacchus*) könnte diesem Wunsch entsprechen. Publikationen über die Handaufzucht dieser Tiere wurden von HAMPTON and HAMPTON (1967) sowie von DEINHARDT (1970) vorgelegt. Weitere Angaben wurden von INGRAM (1975), KINGSTON (1975), STEVENSON (1975, 1976), HIDDLESTON (1976), WINTER and ROTHE (1977) und HEARN (1978) erstellt.

Der Marmoset hat seither Eingang in die Teratologie und Toxikologie gefunden (POSWILLO, 1972; PHILLIPS and GRIST, 1975; SIDDAL, 1976, 1978). Er findet Verwendung in der Verhaltensforschung (BOX, 1965; INGRAM, 1977; WOODCOCK, 1982), in der Virologie (DEINHARDT et al., 1970, 1976; RABIN, 1971; GENGOZIAN et al., 1978) und in der Endokrinologie und reproduktiven Biologie (HEARN and LUNN, 1975; PRESLOCK, 1976, 1977; HODGEN et al., 1976; HODGES and HEARN, 1977; HODGES, 1978; CHAMBERS and HEARN, 1979; ABBOTT and HEARN, 1978; HEARN, 1980; LUNN and Mc NEILLY, 1982).

Vergleichende anatomische und morphologische Studien des reifen Hirns des *Callithrix jacchus* sind ebenfalls vorhanden (BRUNNER and SPIEGEL, 1919; FEREMUTSCH, 1965; GERHARD and OLSZEWSKI, 1969; STARK, 1982; SCHOFIELD and DIXON, 1982), eine spezielle Studie über die embryonale Hirnentwicklung fehlt jedoch bisher.

Die allgemeine Embryologie des *Callithrix jacchus* wurde 1976 von PHILLIPS in Form eines "staging" entsprechend der Carnegie Collection (STREETER, 1942, 1945, 1948, 1951) beschrieben.

Bei einem "staging" werden unabhängig vom Embryonalalter charakteristische Merkmale der externen Form und internen Struktur Entwicklungsstadien zugeordnet und damit ein Vergleich von Embryonen unterschiedlicher Species ermöglicht.

Da bei einem "staging" der gesamten Frucht - wie auch von PHILLIPS durchgeführt - die Summe von Merkmalen unterschiedlicher Organe für die Einordnung in das jeweilige Entwicklungsstadium verantwortlich zeichnet, ist dieses "staging" auf die Entwicklung eines Einzelorgans, wie es in unserem Fall das Hirn darstellt, nicht ohne weiteres übertragbar.

Weiterhin ist dieses klassische embryologische Verfahren ohne Rückschluß auf den Zeitpunkt einer Merkmalsausbildung nur vergleichend embryologischen Untersuchungen dienlich.

Die Bedeutung der vorliegenden Arbeit soll jedoch in einem Modell der normalen Hirnentwicklung in Korrelation mit dem Gestationsalter liegen. Solche Untersuchungen sind die Voraussetzung für die Beurteilung der Teratogenität bestimmter Substanzen und der von ihnen verursachten morphologischen Veränderungen. Deshalb geht die vorliegende Darstellung vom Gestationsalter der Keimlinge aus und berücksichtigt nicht andere, die embryonale Entwicklung charakterisierende, Parameter.

Als Untersuchungsobjekt dient die Hirnentwicklung des *Callithrix jacchus* bis zur abgeschlossenen Fetalphase.

Die Befunde, die die Frühstadien der Embryonalphase bis zur Formung der primären Hirnvesikel charakterisieren, werden im Rahmen einer gesonderten Untersuchung in unserem Institut, die die Frühentwicklung des Keimlings umfaßt, ausgewiesen.

Seit drei Jahren ist das Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie (SFB 29 der Deutschen Forschungsgemeinschaft) unter der Leitung von Herrn Prof. NEUBERT im Besitz einer eigenen Marmosetzucht. Die Tiere stammen aus der ICI-Zucht von HIDDLESTON und SIDDAL (ICI-Pharmazeutical Division, Alderley, England); ein Teil des Untersuchungsmaterials ist aus dieser Quelle bezogen.

2.0 Material und Methoden

2.1 Marmoset (Callithrix jacchus) - der gemeine Pinselaffe

2.1.1 Nomenklatur

lateinisch: Callithrix jacchus, syn.: Hapale jacchus
etymologische Bedeutung: kallos (gr.)
= schön, trix (gr.) = Haar, hapalos (gr.)
= zart, jacchus = Fest- und Kultname des
Bacchus, von den jauchzenden Hymnen auf
den Gott hergeleitet.

deutsch: Weißbüscheläffchen, Pinselohräffchen,
Marmosetten, gemeiner Pinselaffe;

englisch: Common marmoset, cotton ear marmoset,
white ear marmoset;

französisch: Marmouset, Ouistiti commun;
Marmouset bedeutet " a grotesque image ".

2.1.2 Der Marmoset im System der Primaten

S y s t e m a t i k

Ausgehend von der Evolutionstheorie bezweckt die moderne biologische Systematik eine logische Ordnung der Lebewesen verbunden mit der Darstellung der stammesgeschichtlichen Ver-

wandtschaft unter der Vielzahl der existierenden Organismen. Die komplexe Begriffshierarchie faßt auf jedem Niveau alle Populationen (Gruppen von Individuen) zusammen, die wahrscheinlich von einer gemeinsamen Vorfahren-Population abstammen. Die Einschränkung "wahrscheinlich" bezieht sich auf die Dokumentation von Abstammungsreihen in Form von Versteinerungen, die immer nur hypothetisch und im allgemeinen lückenhaft sind.

Zur Ordnung der Primaten gehören 179 Arten bzw. 185, wenn die Spitzhörnchen mit einbezogen werden. Dem Oberbegriff Ordnung sind hierarchisch die Begriffe Unterordnung, Teilordnung, Familie, Gattung und Art nachgeordnet.

Der Mensch z.B. ist die einzige rezente Art der Gattung *Homo* und die einzige Gattung der Familie *Hominidae*, die eine der 5 Familien der Teilordnung *Catarrhina* (Altweltaffen) mit insgesamt 76 Arten ist. Diese Teilordnung ist wiederum eine von zweien der Unterordnung *Simiae* (Affen), diese schließlich eine von zweien der Ordnung *Primates*. Je näher verwandt also zwei Tierformen und damit auf tieferem Niveau sie in der Systematik zusammengefaßt sind, desto ähnlicher ist ihre Erbmasse.

M a r m o s e t

Der Marmoset (*Callithrix jacchus*) gehört zur Ordnung *Primates* und zur Unterordnung *Simiae*. Er ist der Teilordnung *Platyrrhina* (Breitnasen, Neuweltaffen), der Familie *Callitrichidae* (Krallenaffen) und der Gattung *Callithrix* (Marmosetten) zugeordnet (NAPIER, 1976).

Die Familie der Callitrichidae besteht aus vier Gattungen und über 33 Arten. Die Gattung *Callithrix* umfaßt acht Arten, von denen der *Callithrix jacchus* die typische ist. Die Taxonomie des Genus *Callithrix* ist allerdings unterschiedlichen Auffassungen unterworfen (NAPIER and NAPIER, 1967), die sowohl die Art als auch die Sub-Species der Art betreffen (HERSHKOWITZ, 1968, 1975; AVILA-PIRES, 1969; CABRERA, 1957; COIMBRA-FILHO et al., 1973).

2.1.3. Herkunft, Gestalt, Zucht, Verhalten

Die Familie der Callitrichidae kommt hauptsächlich in den tropischen Wäldern von Südamerika und Panama vor. Das Hauptverbreitungsgebiet dieser Species ist das Amazonasgebiet.

Der *Callithrix jacchus* hat weiße Ohrbüschel und graubraun-melierte Haare. Seine Kopf-Rumpf-Länge beträgt 150 - 305 mm und die Schwanzlänge 180 - 405 mm. Das Körpergewicht beläuft sich auf 230 - 453 Gramm (WALKER, 1968).

Er ist tagaktiv und verändert mit schnellen, ruckartigen, springenden oder hopsenden Bewegungen zwischen Bäumen und Büschen seine Position. Der Marmoset äußert verschiedene Laute hoher Tonhöhen. Der Alarmruf besteht aus vogelähnlichen Zwitscherlauten und ist von einem Grimmassieren begleitet. Nachts schläft er in Baumhöhlen oder anderen Orten, die ihm Schutz gewähren.

Callitrichidae sind Omnivoren und verzehren somit alles in ihrem Umfeld befindliche: Früchte, Nüsse, Blätter,

Insekten, Spinnen, kleine Vögel und Vogeleier.

Die Pubertät der Tiere beginnt mit 15 Monaten (KINGSTON, 1975), die Sexualreife des Tieres ist mit 18 - 20 Monaten erreicht (ABBOTT and HEARN, 1978). Marmosetweibchen haben keinen Menstruationszyklus. Nach einer Gestationsperiode von 142 - 150 Tagen können ein bis drei Junge geboren werden, vorwiegend aber dizygote Zwillinge.

Das Männchen assistiert die Geburt und trägt die Nachkommen eine bestimmte Zeit auf seinem Rücken.

Die Lebensspanne des *Callithrix jacchus* liegt zwischen 10 Jahren in der Wildnis und 16 Jahren in der Gefangenschaft.

Seit 1979 existiert - wie bereits eingangs beschrieben - im Institut für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der Freien Universität Berlin (SFB 29) eine eigene Marmosetzucht mit gegenwärtig 365 Tieren. Sie sind hier in einzelne Familiengruppen zusammengefaßt, die aus einem Männchen, einem Weibchen und dem Nachwuchs bestehen. Die Jungen sind dieser Gruppe bis zum Alter von 120 Tagen zugehörig und werden dann in gemeinsamen Käfigen bis zur Paarbildung gehalten.

Die Tiere sind in Boxen mit einer Raumtemperatur von $27^{\circ} \text{C} \pm 1$ und einer Luftfeuchtigkeit von $55 \% \pm 5 \%$ untergebracht.

Sie werden unter einem konstanten Tag-Nacht-Rhythmus (12 Stunden Sonneneinstrahlung von 6.00 Uhr - 18.00 Uhr) gehalten.

Die Ernährung erfolgt mit einer standardisierten Diät für den Marmoset (Altromin^R), Wasser ad libitum und einer Zufütterung von Früchten.

2.2___Methoden_zur_Schwangerschaftsbestimmung

Bei der Nutzung von Species für Untersuchungen in der reproduktiven Toxikologie ist ein exaktes Timing der Schwangerschaft notwendig. Die Marmosets haben keinen Menstruationszyklus, und die rektale Körpertemperatur ist aufgrund ihrer hohen circadianen Oszillation nicht benutzbar (HETHERINGTON, 1978).

Die Follicularphase hat eine Länge von ca. 4 - 6 Tagen und ist gefolgt von der 10 - 12-tägigen Lutealphase (HEARN and LUNN, 1975). Beim weiblichen Marmoset kann 5 Tage nach einer abgelaufenen Gravidität eine Ovulation eintreten, so daß das Intervall zwischen zwei Geburten nur 5 Tage länger sein kann als die Gestationsdauer (CHAMBERS and HEARN, 1979).

Die Laktationsperiode (ca. 6 Wochen Dauer) hat keinen Einfluß auf die Konzeptionsfähigkeit. Dieses Verhalten ist wahrscheinlich bedingt durch die rapide Wachstumsrate der Jungen, verbunden mit dem frühen Auftreten der Entwöhnung trotz bestehender Laktation (LUNN and Mc NEILLY, 1982).

Das Timing wird in unserem Institut mit Hilfe der Oestrogen- und Pregnandiol-20-one-Spiegel im Urin vorgenommen unter Nutzung der HPTLC-Technik. Der Marmoseturin weist hohe Konzentrationen dieser Hormone auf, die das 50 bis

100-fache der Konzentrationen bei der menschlichen Frau betragen (DOCUMENTA, Geigy, 1973).

Im Falle einer Schwangerschaft tritt 7 - 9 Tage post ovulationem ein charakteristischer Anstieg der Oestrogen- und Progesteronmetaboliten auf. Die Ovulation ist durch den Anstieg der Oestrogene in der Follicularphase und den Pregnandiol-20-one-Peak in der Mid-cycle-phase mit einer Präzision von ± 24 Stunden feststellbar. Als weitere unterstützende Methode wird die transabdominale Uteruspalpation (PHILLIPS and GRIST, 1975) durchgeführt.

Der aus der ICI-Zucht (England) bezogene Teil unseres Materials wurde nur mit dieser Methode bestimmt. Diese Methode ist aber nur geeignet zur Diagnose einer Schwangerschaft 3 - 4 Wochen nach der Befruchtung und zur Kontrolle des Fruchtwachstums, wobei Singles-Uteri frühestens ab der 12. Woche und Tripletts erst in den letzten 3 Wochen der Schwangerschaft von Geminigraviditäten zu unterscheiden sind (HEARN and LUNN, 1975).

2.3___Gewinnung_der_Embryos

Marmosetembryonen konnten durch Hysterotomie oder Abort der Untersuchung zugänglich gemacht werden.

Die Hysterotomietechnik wurde mit einer standardisierten chirurgischen Technik durchgeführt unter Relaxation und Anästhesie. Einem 3 cm langen Mittellinienschnitt (Haut), der 1 cm vom Beckenrand entfernt ist, folgt die Öffnung des Uterus durch einen Horizontalschnitt, der die Uteruswand zwischen den zwei Hauptabschnitten des myometrialen

Gefäßbaumes trennt. Dieser Initialschnitt wird erweitert, um den Endometrialsack freizulegen. Die Trennung der Decidualschicht des Endometriums von der Basalschicht erfolgt mit einer Schere und einem schmalen Dentalspatel oder mit dem Finger. Der Wundverschluß wird stufenweise durchgeführt.

2.4___Histologie

S e r i e n s c h n i t t e

Die Marmosetembryos wurden in Bouin'scher Lösung alkoholisch modifiziert nach DUBOSQ-BRASIL (ROMEIS, 1968) fixiert, danach in der von 90 % an aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und mit der Histocinette (American Optical) automatisch in Paraffin (Paraplast, Lanar, Oxford) eingebettet. Als Intermedium wurde Histosol von Shandon verwendet. Anschließend wurden mit dem Universalmicrotom 1 140 (Jung) 10 μ serienmäßige Horizontal-, Longitudinal- und Transversalschnitte angefertigt, die dann mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt wurden (S 23 American Optical).

S e m i d i c k s c h n i t t e

Ein Teil der jüngeren Embryonen (Tag 44, 48, 49 der Schwangerschaft) wurden in toto in Karnovsky-Lösung fixiert (3 % Paraformaldehyd + 3 % Glutaraldehyd in 0.1 M Cacodylatpuffer bei pH 7,2), in 2 %iger OsO₄-Lösung nachfixiert, in Aceton dehydriert (50 - 100 %) und in Vestopal (Fa. Ferak, Berlin) eingebettet.

Die Herstellung 0,5 - 1 μ dicker Schnitte erfolgte mit dem Ultratom von LKB, die Färbung in 1 % alkalischer Giemsa-Lösung mit Boraxzusatz.

A u f n a h m e n

Die Präparate wurden mit dem Zeiss Photomikroskop und dem Tessovar des gleichen Herstellers fotografiert.

Die äußere Gestalt des Gehirns des Marmoset wurde fotografisch erfaßt.

3.0 Befunde

Bei der folgenden Beschreibung der Hirnentwicklung bei *Callithrix jacchus* entstehen bei der Altersbestimmung der Embryonen bzw. Foeten zahlreiche allgemeine und spezielle Probleme.

Zu den allgemeinen Problemen müssen die Schwierigkeiten bei der Festsetzung des Schwangerschaftsbeginnes gezählt werden. Auf diese Schwierigkeiten soll in der Diskussion noch näher eingegangen werden.

Hier sei nur kurz vermerkt, daß lange Zeit nur die Palpation des Uterus eine Feststellung der Schwangerschaft und ihrer Dauer erlaubte. Neuerdings scheinen Hormonbestimmungen eine Erfassung des Ovulationstermines zu ermöglichen (HEGER, 1982). Darüber hinaus ist noch nicht vollständig geklärt, inwieweit die trotz Befruchtung weiterlaufende Laktation eine unregelmäßige Verzögerung der Frühentwicklung bedingt.

Wie bereits in Material und Methoden ausgeführt, stammen die uns zur Verfügung stehenden Keime sowohl aus eigener Zucht, als auch aus der englischen Zucht ICI. Daraus resultiert eine spezielle Schwierigkeit bei unserer Auswertung, da die Schwangerschaftsdauer des englischen Materials nur durch Palpation bestimmt wurde, während bei dem eigenen Material sowohl die transabdominale Palpation, als auch die Hormonanalysen zur Anwendung kamen. Ohne näher auf die Problematik einzugehen, soll bei der Beschreibung unseres Materials von den vorgegebenen Altersangaben ausgegangen werden. Eine Wertung

und eine Kritik dieses Vorgehens erfolgen in der Diskussion.

Die frühesten bei unserer Untersuchung verwendeten Keime waren mit einer Schwangerschaftsdauer von 40, 44, 48 und 49 Tagen definiert. Ein transabdominal mit 40 Tagen bestimmter Keimling zeigt gegenüber den anderen Keimlingen eine verschobene Relation zwischen Gestationsalter und Entwicklung und wurde seiner Entwicklung folgend diesen nachgeordnet.

Die untersuchten Keimlinge sind entsprechend ihrer Entwicklung fünf Gruppen zugeordnet (siehe Tabelle 1). Diese Gruppeneinteilung erfolgte befundorientiert und soll dem besseren Verständnis dienen, d.h. die Embryonen jeder Gruppe gehören zu einem vergleichbaren Entwicklungsstadium. Sie sind dem folgenden Stadium gegenüber minderentwickelt. Diese Zuordnung der Keimlinge soll die Darstellung einer Entwicklungsreihe übersichtlicher gestalten.

Tabelle 1: Einteilung des Materials nach Gestationsalter und Herkunft

Gruppe	Gestationsalter	Material		Schwangerschaft
		Herkunft	Entnahme	
		ICI = I	Seccio = S	Single +
		Eigenes = E	Abort = A	Gemini ++
				Triplett +++
I	44	I	S	
	48	I	S	
	48	I	S	
	49	I	S	
II	52	I	S	
	40 ^x	I	S	+
	60	I	S	
III	64	I	S	
	64	E	S	++
	66	E	S	++
	68	I	S	
IV	82	E	S	++
	92	E	A	+++
V	105	E	S	++
	120	E	S	Single mit resorb. Zwilling
	Neugeborenes	E	Spontan- geburt	

^x angegebenes Gestationsalter entspricht nicht der Entwicklung. Das morphologische Bild spricht für den Tag 52 und 60 (nach Placentareife geschätzt).

Gruppe I (44., 48., 49. Tage)

44., 48. Tage

Die Keimlinge, deren transabdominal bestimmtes Gestationsalter 44 und 48 Tage beträgt, zeigen eine übereinstimmende Entwicklung. In allen drei Fällen sind 20 Somiten nachweisbar.

Obwohl nicht Gegenstand der Arbeit, ist es dem besseren Verständnis dienlich, eine kurze Beschreibung der äußeren Gestalt voranzustellen.

Die Embryonen zeigen bei gestrecktem Rumpfgebiet ein gering nach ventral eingebogenes vorderes Hirnende, verursacht durch das rostrale Vorwachsen des Kopfes. Das dorsal etwas eingeengte Gebiet im Bieungsbereich wird als Isthmus rhombencephali erkennbar. Die Mittelhirnflexur und die Cervicalflexur stellen sich nur wenig ausgeprägt dar und geben den Embryonen die Form eines angedeuteten "C". Der in Relation zum Rumpf kleine Kopf ist besonders auffällig. Der Sulcus transversus rhombencephali ist äußerlich erkennbar. Die sigmoide Form der Herzanlage überdeckt den größten Teil der Ventralregion des Keimlings.

Die Augenanlagen sind an den lateralen Wänden des Proencephalons als angedeutete Ausbuchtungen zu erkennen.

Das häutige Labyrinthorgan ist seitlich vom Rautenhirngebiet als Einsenkung präsent (Abb. 1 und 2).

Die innere Charakteristik dieser Embryonen wird anhand der Semidickschnitte, die horizontal durch den Kopf eines Keimlings geführt wurden, deutlich (Abb. 3 - 7). Der anteriore Neuroporus beginnt sich zu schließen. Das Prosencephalon besteht zum größten Teil aus Diencephalon, das in breiter Verbindung mit dem Mesencephalon steht. Ein telencephales Medium ist erkennbar.

Seitlich zeigt das prosencephale Gebiet zwei Ausstülpungen, die in das umgebende Mesenchym vorwachsen und mit dem Hautektoderm in Beziehung treten. Diese Ausstülpungen lassen sich in die Augenblase, den Augenblasenstiel und die Sehkammer unterteilen. Die Augenanlage ist z.T. durch eine dünne mesenchymale Schicht vom Oberflächenektoderm getrennt. Die Linsenplacode beginnt an der Stelle, an der die vordere Wand der Augenblase das Mesenchym verdrängt durch Vermehrung der Ektodermzellen zu entstehen. Die frontale Lage der Augenanlage läßt die Möglichkeit einer Verwechslung mit den erst später paarig angelegten Hemisphärenbläschen offen.

Das Mesencephalon, die Verbindung zwischen Prosencephalon und Rhombencephalon, stellt sich undifferenziert mit verdickter Wand und dünnem Lumen dar.

Das aus dem Ektoderm der primitiven Mundhöhle entstehende Rathke'sche Diverticulum ist in seiner Entstehung erkennbar. Eine Infundibularregion ist deutlich abzugrenzen (Abb. 5).

Im Bereich des Rhombencephalons wird die Chorda dorsalis sichtbar, d.h. das Prosencephalon liegt prächordal, der andere Anteil des Nervensystems epichordal. Das Rhombencephalon fällt durch sein dünnes Dach und durch sein großes Lumen auf (Hinweis auf IV. Ventrikel).

Die Labyrinthblase (Ohranlage) besteht aus einer epithelialen Platte, die invaginiert ist und zur ersten Schlundtasche und zum Rhombencephalon in räumlicher Beziehung steht sowie zur Körperoberfläche eine offene Verbindung hat.

49. Tage

Der Keimling des transabdominal bestimmten Gestationsalters von 49 Tagen (31 Somiten) läßt deutlich die drei Hirnregionen Rhombencephalon, Mesencephalon und Prosencephalon erkennen.

Augen- und Ohranlage sind äußerlich als auffällige schlüsselförmige Einsenkungen mit transparentem Zentrum am lateralen Teil des Kopfes bzw. im Gebiet der Visceralgrube präsent.

Die äußere Form des Keimlings fällt durch eine nach dorsal konkave, muldenförmige Einsenkung auf.

Die vorderen Extremitätenanlagen imponieren als flache Höcker in Höhe des ventrocranialen Ansatzes des Herzens (Abb. 8 und 9).

Aufschluß über die inneren Hirnstrukturen geben Horizontalschnitte durch den in Abbildungen 8 und 9 dargestellten Keimling.

Das Prosencephalon läßt durch sein ventrales Vorwachsen die Augenanlage dorsaler erscheinen als im vorigen Entwicklungsstadium beschrieben und ist jetzt in Diencephalon und Telencephalon unterteilbar (Abb. 10). Das diencephale Gebiet ist durch die Beziehung zur Augenanlage gekennzeichnet.

Die dem Hautektoderm anliegende Wand der Augenblase wächst stärker als die übrigen Teile der Augenanlage. Sie stülpt sich am Rand um und wächst in umgekehrter Richtung gegen den Hohlraum der Augenblase vor. Dieser Wachstumsprozeß formt aus der Augenblase den doppelwandigen Augenbecher (Cupula optica), dessen äußere Wand (Lamina externa) sich dünner als die verdickte innere Wand (Lamina interna) darstellt. Der Augenblasenstiel, jetzt als Augenbecherstiel bezeichnet, geht von der Wand des Diencephalons ab.

Während die Augenblase ihrem Gestaltwandel unterliegt, kommt es zu einer starken Vermehrung der Ektodermzellen im Gebiet der Linsenplacode, und es entsteht eine gegen die Augenanlage einsinkende Grube, die Linsengrube (Abb. 11).

Im Bereich des Mesencephalons zeigt sich das Tegmentum gegenüber dem Vorstadium bereits angedeutet.

Die Hypophysenanlage läßt die Rathke'sche Tasche, die sich im Horizontalschnitt herzförmig darstellt und deren Vorderwand dem Zwischenhirnboden anliegt und mit dem Rachendach in Verbindung steht, erkennen. Die Verdickung des Zwischenhirnbodens deutet den sich entwickelnden neurohypophysären Teil der Hypophyse an (Abb. 12).

Die Rautenform des epithelial verbleibenden Teiles der Wand des Neuralrohrs im Gebiet des Rhombencephalons ist äußerlich durch die Haut des Embryonen erkennbar (Abb. 8 und 9).

Die dünne epitheliale Schicht zeigt sich deutlich im Horizontalschnitt (Abb. 10).

Die Ohranlage hat keine Verbindung mehr zum Ektoderm und besteht aus dem Ohrbläschen und einem taschenförmigen Auswuchs am hinteren Pol desselben, der die Anlage des Ductus endolymphaticus darstellt (Abb. 13).

Die Anlagen der Ganglien der Hirnnerven V, VII, VIII, IX formen sich. Die Nervi accessorii et hypoglossi erscheinen im caudalen Teil des Rhombencephalons. Das Trigeminalprimordium beginnt sich zu formen.

Gruppe II (52, 40, 60 Tage)

52. Tage

Das Gehirn des auf 52 Tage transabdominal palperten Keimlings stellt sich im Fünf-Bläschenstadium dar.

Das Telencephalon wird ventral durch den Recessus opticus, einer Einsenkung im Bereich der Hirnbasis und durch das Velum transversum begrenzt. Das Velum transversum liegt zwischen den beiden Telencephalonbläschen und wird die spätere Trennwand zwischen den beiden Ventrikeln.

Die Lamina terminalis, die mit dem Schluß des anterioren Neuroporus entsteht und die eine Verbindungszone zwischen den beiden Vorderhirnvesikeln repräsentiert, ist als rostraler Abschluß des Telencephalons angelegt.

Die dorsale Begrenzung des Telencephalons ist die vordere Grenze des Diencephalons.

Das Diencephalon läßt sich durch eine Linie, die das Tuberculum posterius des Hirnstiels mit der Anlage der Commissura posterior verbindet, vom Mesencephalon trennen. In der ventralen Wand des Diencephalons ist caudal des Recessus opticus das Chiasma opticum, eine der wichtigsten Commissuren, in Bildung begriffen (Abb. 14).

Die Augenanlage besteht aus dem Augenbecher, in dessen Höhlung das Linsenbläschen liegt, das von dessen Umschlaggrändern umwachsen ist. Das innere Blatt des

Augenbechers umschließt den Glaskörperraum, das Cavum hyaloideum. Die Augenbecherspalte, Fissura cupulae opticae, zeigt sich als Einschnitt des Augenbechers im unteren Abschnitt, verursacht durch die nicht gleichmäßig ablaufenden Einstülpungs- und Umwachsungsvorgänge in allen Randabschnitten des Augenbechers. Die Rinnebildung setzt sich auf den Teil des Augenbecherstiels in Augenbechernähe fort und ist hier als Stielrinne zu sehen. Der dem Gehirn näherliegende Teil des Augenbecherstiels bleibt unverändert.

Das die Augenanlage umgebende Mesenchym wächst in die Augenspalte ein und führt einen Ast der Arteria ophthalmica, die spätere Arteria centralis retinae, deren im Glaskörper gelegener Abschnitt als Arteria hyaloidea bezeichnet wird, mit (Abb. 15).

Die Lamina externa, das äußere Blatt des Augenbechers, besteht aus einer ein- bis zweireihigen Epithelschicht, in der vereinzelt Pigmentgranula zu finden sind. Die Lamina interna zeichnet sich durch ein mehrreihiges Zylinderepithel aus.

Die Hypophysenanlage (Abb. 16 und 17) läßt die Rathke'sche Tasche und ihre Verbindung zum Rachendach sowie eine Evagination des diencephalen Bodens, den Recessus infundibularis, erkennen.

Eine Weiterdifferenzierung gegenüber dem Vorstadium, repräsentiert durch den Keimling mit dem Gestationsalter von 49 Tagen, ist nicht erkennbar.

Eine Epiphysenanlage ist zu diesem Zeitpunkt nicht nachzuweisen.

Im Mittelhirnbereich beginnt sich das Tegmentum aus der Verdickung der Basalplatte weiter zu formen, das Tectum ist noch undifferenziert. Das Mesencephalon erstreckt sich von der dorsalen Grenze des Diencephalons bis zum Isthmus rhombencephali, der vom meso-metencephalen Feld gebildet wird. Das Cavum des Mesencephalons ist der noch weite Aquäduktus Sylvii, der den III. und IV. Ventrikel verbindet. Die Crura cerebri sind erkennbar (Abb. 16 und 17). Der caudale Teil des meso-metencephalen Feldes stellt das Primordium des Cerebellums dar.

Das Metencephalon ist vom Myelencephalon durch sein dickeres Dach zu unterscheiden.

Die Ohranlage entspricht fast der im Vorstadium beschriebenen; das Ohrbläschen ist jedoch dorsalexpandiert, und die Vestibulartasche bildet sich. Das Ganglion stato-acusticum, getrennt von der Wand des Ohrbläschens, ist in Abbildung 18 dargestellt. Neuroblasten sind in den Ganglienanlagen der Cranialnerven erkennbar (Abb. 18). Das Trigeminalprimordium ist in drei Teile untergliedert, den ophthalmischen, den mandibularen und den maxillaren Teil.

40. Tage

Der Keimling, der transabdominal auf 40 Tage bestimmt wurde, zeigt gegenüber den bisher dargestellten Embryonen

Merkmale, die eine fortgeschrittene Entwicklung kennzeichnen. Diese Merkmale sollen nachstehend beschrieben werden. Die Ursache der Diskrepanz in der Relation Entwicklung und Gestationsalter, die diesen Keimling als "Ausreißer" kennzeichnet, ist in der Methode des "Timings" zu suchen.

Der Keimling zeigt im telencephalen Bereich Hemisphärenbläschen, deren Ausdehnung und Abgrenzung vom Diencephalon deutlicher als in den vorhergehenden Stadien ist. Die Wand der Hemisphärenbläschen beginnt sich am Boden zu verdicken, verursacht durch einsetzende Zellvermehrung in der Matrixschicht.

An der hypothalamisch-telencephalen Grenze ist der Ganglien Hügel zu erkennen (Abb. 19).

In den dorsalen Teilen der lateralen Wände des Diencephalons entsteht durch Neuroblastenvervielfachung in der Mantelschicht das Gebiet des Thalamus (Abb. 19 und 20).

Im Bereich des Bodens des Diencephalons entwickelt sich das Hypothalamusgebiet (Abb. 19 und 20).

Die Hypophysentasche hat sich vom Rachendach durch sich zwischen Rachendach und Hirnboden schiebende Mesenchymmassen gelöst (Abb. 21). Eine bei anderen Species nachweisbare schmale, strangartige Verbindung (Canalis cranio-pharyngeus) zum Rachendach, an deren Anheftungsstelle am Munddach die Pharyngealhypophyse entsteht, ist hier nicht zu finden.

Eine Zwischenhirnzone formt sich im Hypothalamusbereich (Abb. 19).

Das Mesencephalon weist Verdickungen sowohl im Bereich der Grund- als auch der Flügelplatte auf. Die in der Flügelplatte ablaufenden Differenzierungsvorgänge weisen auf die in der Folge entstehende Lamina tecti hin. In der anterioren Region des Mesencephalons sind die Basispedunculi (Crura cerebri) erkennbar, die sich gegenüber denen des 52 Tage alten Keimlings als dickerer Strang darstellen. Sie bestehen aus Nervenfasern, die longitudinal durch die Marginalschicht des Tegmentums ziehen. Diese Fasern haben ihren Ursprung in den Nuclei des Cortex cerebri und verbinden ihn mit den tiefergelegenen Hirnregionen (corticopontine, corticobulbäre und corticospinale Bahn). Aufsteigende sensorische Fasern verlaufen zwischen den Derivaten der Basalplatte und den Pedunculi. Das Basalgebiet des Metencephalons stellt sich gegenüber dem Vorstadium vergrößert dar.

Die dünne Wand des Daches des IV. Ventrikels ist in Richtung zum Ventrikellumen eingestülpt und bildet die Anlage des Plexus chorioideus, dessen meningeale Achse von dünnem cuboidalem, ependymalem Epithel umgeben ist (Abb. 22).

Motorische und sensorische Wurzeln der Cranialnerven V bis X sind angelegt. Die Cranialnerven III und IV differenzieren sich, wobei die Nervenwurzeln des Oculomotorius sich vom ventrolateralen Rand des Tegmentums abheben.

60. Tage

Der Keimling des Gestationsalters von 60 Tagen zeigt die nachstehenden Merkmale:

In den basalen Partien des Telencephalons entfaltet sich nach dem Lumen des Ventrikelsystems hin der Ganglienhügel als Anlage der Basalganglien. Er wird vom Thalamus durch den Sulcus terminalis getrennt. Im rostralen Bereich des Telencephalons ist der Riechlappen (Lobus olfactorius) als zapfenartiger Vorsprung zu erkennen (Abb. 23). Ein schmaler Wandabschnitt des verdickten ventralen Teils der medialen Wand der Hemisphärenanlage bleibt dünn. Diese Area chorioidea bildet Falten, die in die Seitenventrikel einwachsen und aus einschichtigem Epithel (Lamina tect.) bestehen und deren bindegewebige Grundlage das Stroma der Tela chorioidea bildet. Diesem Mechanismus folgend, ist der Plexus chorioideus der Ventriculi laterales (Abb. 23 und 24) entstanden.

Das Foramen Monroe, die Verbindung der lateralen Ventrikel mit dem III. Ventrikel, ist infolge der Differenzierungsvorgänge des Telencephalons nicht mehr so weiträumig wie in den vergangenen Stadien beschrieben.

Im Bereich des Bodens des Diencephalons, im Gebiet des Mamillarhöckers, entwickeln sich die Corpora mamillaria um den Recessus mamillaris und - infra mamillaris.

Ventral von diesem ist der Recessus infundibuli, der Hohlraum des Processus infundibularis, zu erkennen. Ihm liegt

das Hypophysensäckchen an. Diese Hypophysenanlage ist nicht weiter differenziert als im Vorstadium beschrieben (Abb. 25). Vor dem Abgang des Processus infundibularis stellt sich die stark entwickelte Chiasmplatte dar.

Der Thalamus hat in seiner Ausdehnung zugenommen und ist deutlich vom Hypothalamus abgrenzbar (Abb. 23). Im Hypothalamus entwickeln sich Faserstränge. Im Bereich der Decke des Zwischenhirns ist das Primordium des Plexus chorioideus des III. Ventrikels zu erkennen.

Das Auge (Abb. 26) ist wie folgt entwickelt:

Das äußere Blatt des Augenbechers besteht aus einschichtigem Pigmentepithel. Im inneren Blatt des Augenbechers ist zu erkennen, daß der linsennahe, distale Bezirk niedrigeres Epithel als der proximale Bezirk besitzt. Dies entspricht der späteren Gliederung in Pars caeca (distal) und Pars optica (proximal) der Retina. Die Linse besteht aus einer vorderen und einer hinteren Wand. Die Zellen der hinteren Wand haben sich nach vorn verlängert und zu Linsenfasern umgeformt, die die hintere Wand als Linsenwulst in den Linsenraum vorwölben und mit dem vorderen Linsenepithel in Berührung bringen. Der halbmondförmige Linsenhohlraum verschwindet allmählich, und der Übergang der vorderen Linsenwand in die hintere wird zum Linsenäquator. Die Augenanlage ist allseitig von Mesenchym umhüllt, das ohne Grenze in das Mesenchym des Kopfes übergeht. Aus dem die Augenanlage umhüllenden Mesenchym ist der bindegewebige Anteil der Cornea, die

Chorioidea und Sklera entstanden. Die Anlage der Augenlider ist ober- und unterhalb des Bulbus als Hautfalten-erhebungen zu erkennen. Ebenso ist die Anlage der anterioren Augenkammer und die Bildung der Descemet'schen Membran zu erkennen. Die Cornea besteht aus einer Schicht lockeren Mesoderms, die 1 - 2 Zellen dick ist.

Das Mesencephalon ist durch seine gegenüber dem Vorstadium markante Verdickung im Bereich des Tegmentums gekennzeichnet (Abb. 27). Während das Tectum sich nicht differenzierter als im Vorstadium beschrieben zeigt (Abb. 24), treten die Cerebral pedunculi deutlicher hervor (Abb. 23, 25, 27).

Die Basalplatte des Metencephalons ist verdickt und führt in der sagittalen Betrachtungsebene zu einem spitzen Winkel, dessen Schenkel sich im Bereich der Pons treffen (Abb. 27). Im vorher beschriebenen Stadium erschien dieser Bereich (Flexura pontina) in der gleichen Betrachtungsebene bogenförmig.

Die Anlage des Cerebellum fällt als deutlich prominent im Flügelplattenbereich des Metencephalons vis a vis dem tegmental Gebiet des Metencephalons auf (Abb. 27).

Die Ohranlage ist durch den Ductus endolymphaticus und das Ohrbläschen repräsentiert, das durch eine an der Abgangsstelle des Ductus endolymphaticus entstandene Schnürfurche in den erweiterten dorsalen Abschnitt, Utriculus, und den verengten ventralen Abschnitt, Sacculus, unterteilt ist. Aus dem Utriculus bilden sich taschenförmige Ausstülpungen, die die vertikalen Bogengänge bilden und die horizontale Bogengangstasche ent-

entstehen lassen. Der Sacculus beginnt, sich zum Schnecken-
gang zu verlängern (Abb. 28).

Gruppe III (64, 66, 68 Tage)

Zu dieser Gruppe gehören vier Keimlinge, von denen zwei ein transabdominales "Timing" (64, 68 Tage) erfuhren und zwei Keimlinge (64, 66 Tage) hormonell bestimmt wurden. Aus der externen Form (Abb. 29 und 30) und den internen Strukturmerkmalen konnte in allen Fällen eine übereinstimmende Entwicklung festgestellt werden. Da - wie bereits erwähnt - das hormonelle "Timing" präziser als die transabdominale Uteruspalpation ist und eine Genauigkeit von ± 24 Stunden aufweist, ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Entwicklung der Keimlinge in den Bereich von 63 bis 66 Tagen zu legen. Die Schwankungsbreite im transabdominalen "Timing" ist hierbei als gut einzuschätzen, wenn man den hormonell getimeten Keimling als "Kontrollkeim" betrachtet und die mögliche Schwankungsbreite (siehe Tag 40) in Rechnung stellt. Die nachstehend beschriebenen Befunde sind stellvertretend für alle Keimlinge in dieser Gruppe.

Im Telencephalon sind pallial im mediodorsalen Bereich der Mantelwand Strukturen des Archipalliums, das Verbindung zum Riechhirn aufweist, angelegt. Im dorsolateralen Bereich der Hemisphärenwand sind Bildungen des Neopalliums entstanden. Im vorderen Basalbereich zeigt sich das Paleopallium (Abb. 31).

Die Hemisphärenbläschen expandieren besonders nach temporal und nach occipital und geringer nach frontal und parietal.

Das Pallium besteht aus einer breiten ventrikulären Matrix, aus der Zellen ausgewandert sind und die schwache Schwärmschicht bilden. In der ventrolateralen Hemisphärenwand ist eine primäre Rinde gebildet worden (Abb. 32).

Lateral des Thalamus haben sich auf- und absteigende Fasern des Großhirns als Capsula interna eingeschoben. Diese Kapselbildung zerreißt das Basalganglion, und somit werden der Nucleus caudatus, der mediodorsal liegt und das ventrolateral gelegene Putamen nachgewiesen. Die Abtrennung des Putamen vom Nucleus caudatus ist rostral unvollständig. Mediobasal schließt sich dem Putamen das Pallidum, bestehend aus Zellmaterial, das aus dem Diencephalon ins Telencephalon eingewandert ist, an. Demzufolge sind der genetisch, funktionell und zytoarchitektonisch zusammengehörige Nucleus caudatus und das Putamen dem Pallidum gegenüberzustellen (Abb. 31, 33).

Als weitere Struktur ist oberhalb der Fissura chorioidea aus einer medialen Wandverdickung des Cerebralvesikels der Hippocampus entstanden. Die caudale Ausdehnung der Hemisphärenbläschen bringt ihre mediale Wand in Kontakt mit der Wand des Diencephalons. Die Commissura anterior, die die Bulbi olfactorii durch ihren anterioren Processus verbindet und deren posteriorer Processus die hippocampalen Windungen verknüpft, tritt auf.

Das Diencephalon ist durch den Sulcus terminalis, der an Tiefe verloren hat, vom Telencephalon abgegrenzt. Der Recessus opticus, der sich im Querschnitt rautenförmig darstellt und vom Chiasma begleitet wird, läßt an seinen lateralen Wänden die offenen Verbindungen zum Auge erkennen (Abb. 34).

Das Lumen des III. Ventrikels stellt sich als hoher Spalt-
raum dar; Grenzflächen und Vorwölbungen des Diencephalons
treten im Relief der Ventrikelflächen auf. Daraus folgend
sind von dorsal nach ventral der Epithalamus, der Thala-
mus dorsalis, der ventrale Thalamus und der Hypothalamus,
durch die entsprechenden Sulci voneinander getrennt, zu
unterscheiden. Der Sulcus diencephalicus medius trennt
den Thalamus dorsalis vom Thalamus ventralis und der Sul-
cus diencephalicus ventralis trennt letzteren vom Hypo-
thalamus (Abb. 35). Das Verhältnis Thalamus zu Hypotha-
lamus verschiebt sich im Vergleich zum Vorstadium zugun-
sten des Thalamus.

Das Auge (Abb. 36 und 37) zeigt gegenüber dem des Keim-
lings von 60 Tagen den präsenten Glaskörper und die et-
was fortgeschrittenen Umwachsungsvorgänge der Augen-
lider. Die Cornea besteht aus drei Schichten. Die ober-
flächliche epitheliale Cuboidalschicht ist von der darun-
terliegenden Substantia propria (7 Zellschichten dick)
abzugrenzen. Darunter liegt die Descemet'sche Membran,
die einen Teil der anterioren Kammer begrenzt.

Die Hypophyse zeigt ein deutlich größeres Volumen als
dies im Vorstadium der Fall war. Die Adenohypophyse läßt
sich in eine Pars intermedia und in eine Pars anterior
teilen. Sie weist im rostralen Teil der Pars anterior
schmale Trabekel auf, die in den mesodermalen Teil der
Drüse einwachsen. In einem weiteren Querschnitt sind in
der Pars anterior sekundäre Vesikel, die ein zentrales
Lumen haben und rosettenförmige Anordnungen von angio-
genem Gewebe ohne zentrales Lumen zu erkennen. Die Pars
intermedia besteht aus einer dünnen Zellschicht, die in
Kontakt mit der Pars nervosa steht und von der Pars an-

terior durch den Rest des Lumens der Rathke'schen Tasche getrennt ist. Die Neurohypophyse behält ein schmales Lumen, das nicht mehr mit dem III. Ventrikel in Verbindung steht (Abb. 38, 39 und 40).

Die Epiphyse erscheint als unpaare mediane Ausstülpung des Daches des III. Ventrikels und steht mit ihm in einer offenen Verbindung über den Recessus pinealis (Abb. 41).

Im Bereich des Mesencephalons stellt sich der tegmentale Teil dickwandiger als der tectale. Das Tectum ist gegenüber dem Tegmentum weiterhin undifferenzierter. Das Lumen des Aquäduktus cerebri zeigt sich gegenüber dem im Vorstadium beobachteten vermindert.

Das Metencephalon, dessen Wände im oberen Bereich die Brücke geformt haben, läßt in diesem Gebiet basal Nuclei pontis erkennen (Abb. 42 und 43). Die Rautenlippen wölben sich nach dem Ventrikel wie auch nach der freien Außenseite vor und bilden den inneren und äußeren Kleinhirnwulst (Abb. 44). Der intraventrikuläre Teil der Rautenlippen projiziert sich weit in das Lumen des IV. Ventrikels mit dem Resultat einer Reduzierung des Lumens des lateralen Recessus, der mit Plexus chorioideus des IV. Ventrikels gefüllt ist. In der caudalen Region des Metencephalons sind die Rautenlippen weit voneinander getrennt (Abb. 44). Sie erreichen aber im cranialen Bereich die Mittellinie und bilden die transversale Verdickung (Abb. 45). Da die Brückenknickung basalwärts gerichtet ist, zeigt die basale Fläche der Kleinhirnanlage nach anterior, die Deckfläche hingegen nach posterior.

Der rostrale Abschnitt des Tegmentums ist die kontinuierliche Fortsetzung der Haube der Medulla oblongata bis in die Region unter dem Tectum. Dies sei orientierend zur Betrachtung der im Bildteil zu findenden Querschnittsdarstellungen bemerkt (Abb. 42, 43 und 44).

Der Hirnstamm ist eine massive Struktur, in der sich verschiedene Nuclei differenzieren. Im Gebiet der Medulla oblongata ist der Nucleus olivaris, ein Abkömmling der Flügelplatte, zu erkennen. Dieser Nucleus verknüpft die ihm vorgeordneten Teile des extrapyramidalen Systems mit dem Vestibularsystem und dem Kleinhirn und leitet Erregungen über die olivospinale Bahn an das Rückenmark weiter. Er ist also eine Schaltstation der extrapyramidalen motorischen und der cerebros spinalen sensorischen Leitungsbahnen.

Im Querschnitt durch das Gebiet der Medulla oblongata fällt auf, daß deren laterale Wände die inferioren cerebralen Pedunculi bilden (Abb. 43). Im caudalen Abschnitt der Medulla oblongata ist der Nucleus gracilis nachweisbar, in dem die aufsteigenden Hinterstrangbahnen enden und der sekundäre Neuronen ausbildet, die im darüberliegenden Rhombencephalon zur Gegenseite kreuzen und im Mittelfeld als medialer Lemniscus aufwärts zum Thalamus ziehen (Abb. 43).

An dieser Stelle sei die Bemerkung erlaubt, daß der *Callithrix jacchus* einen caudalen Teil des Nucleus gracilis besitzt, den sog. Bischoff'schen Nucleus, der besonders bei Primaten mit gut entwickeltem Schwanz vorkommt (GERHARD and OLSZEWSKI, 1969).

Ein Schnitt durch das Ohr eines Keimlings dieser Gruppe zeigt den Übergang des Sacculus in den Ductus cochlearis (Abb. 42). Die knorpelige Labyrinthkapsel hat sich gebildet, und das häutige Labyrinth ist erkennbar (Abb. 46). Die Ampullen und die Bogengänge sind entwickelt.

Gruppe IV (82., 92. Tage)

82. Tage

Die Keimlinge dieser Gruppe wurden einem hormonellen "Timing" unterzogen. Obwohl nicht Gegenstand des Themas dieser Arbeit sei die Feststellung gestattet, daß in unserer Untersuchungsreihe der auf 82 Tage getimte Keimling als erster den Schluß des sekundären Gaumens zeigte, d.h. die lateralen Gaumenprocessus fusionieren mit dem Nasalseptum und untereinander. Dieser Parameter gilt neben anderen als bedeutend für den Beginn der Fetalphase.

Die internen Strukturen des 82 Tage alten Keimlings wurden durch die Analyse fronto-transversaler Schnitte durch den Schädel desselben deutlich. Hierbei ist auch für alle anderen nicht-sagittalen Schnitte der bisher beschriebenen Untersuchungen geltend, daß eine Modifizierung der reziproken Relation von Frontal- und Transversalebene dem Flexionsverhalten der Keimlinge folgend zu beachten ist.

In einem solchen Schnitt sind bei diesem Keimling die gut entwickelten Bulbi olfactorii, die als Differenzierung des Rhinencephalons entstehen und mit diesem Teil des Telencephalons in Verbindung stehen und die ein zen-

trales Lumen aufweisen, nachzuweisen (Abb. 47).

Das bogenförmige Wachstum der Hemisphärenbläschen, die nach vorn, oben hinten und hinten unten streben, wobei das Gebiet der Basalganglien fixiert bleibt, wird in dieser Entwicklungsphase von einem Wachstum eines unteren Bogens im Temporalbereich begleitet (vergl. Abb. 31 und 48). Dies führt zur Ausbildung bisher nicht nachweisbarer Strukturen in diesem Gebiet. Der Nucleus amygdaloideus, besser als Corpus amygdaloideum bezeichnet, ist also ontogenetisch ein Derivat des Ganglien-
hügels.

Das Diencephalon ist vollständig vom Telencephalon umgeben, und der Cornu temporale der Ventriculi laterales ist erkennbar (Abb. 49).

Mit der beginnenden Herausbildung der Temporalregion tritt auch der Archicortex in Beziehung zum Cornu temporale der Ventriculi laterales. Die ventrale Hippocampusformation, die später das Ammonshorn formt, entsteht (Abb. 49 und 50). Weiterhin sind in diesem Stadium die telencephalen Kerngebiete deutlicher zu erkennen als dies im Vorstadium der Fall war, und die laterale sowie mediale Extension des Neopalliums treten hervor (vergl. Abb. 31 und 51). Aus Abbildung 51 kann ebenfalls eine Verbreiterung der Corticalschicht des Palliums geschlossen werden.

Das Corpus callosum entwickelt sich im oberen Teil der Lamina terminalis als kleines Bündel, ist aber noch auf den anterioren Teil des Telencephalons beschränkt (Abb. 52). Die Commissura posterior ist angelegt. Der Recessus pinea-

lis ist durch die Entwicklung der Epiphysenstruktur verstrichen.

Im diencephalen Gebiet wächst der Thalamus rapid und beult im III. Ventrikel aus, so daß dessen Lumen deutlich reduziert erscheint (Abb. 48, 49 und 50). Die habenularen Nuclei, die sich aus Zellen der Zwischenschicht des Epithalamus differenziert haben, sind nachzuweisen (Abb. 50). Der hintere Pol des Thalamus, das Pulvinar und die Corpora geniculata als abgrenzbare Regionen sind ebenfalls erkennbar (Abb. 44 und 50).

Die Hypophyse (Abb. 53, 54) hat sich gegenüber dem Vorstadium weiter vergrößert. Die meisten Zellen liegen in Rosettenform angeordnet vor. Es sind immer noch sekundäre Vesikel mit zentralem Lumen zu erkennen. Das Lumen der Neurohypophyse ist obliteriert.

Das Auge (Abb. 47) zeigt die Fusion der oberen und Augenlider. Die Verbindung von Sklera und Cornea ist erkennbar. Die Nuklearschicht der Retina besteht aus einer kompakten äußeren und einer inneren Neuroblastenschicht (Abb. 55). Die Nervenfaserschicht der Retina ist in ihrer Verbindung mit dem Nervus opticus verdickt, und dieser ist von einer Nervenscheide umgeben (Abb. 47).

Im Bereich des Mesencephalons setzt sich die im Vorstadium begonnene Differenzierung des Tectums fort. In Abbildung 56 sind zwei bogenförmige Strukturverdichtungen über einer rundlichen scharf begrenzten Kernansammlung dargestellt. Bei den erstgenannten handelt es sich um den Colliculus superior, der über der Substantia grisea centralis liegt, die andere rundliche Struktur ist der

Colliculus inferior. Der Aquäduktus mesencephalicus nähert sich im Schnittbild der Form, die ihn auch im adulten Stadium auszeichnet, sein Lumen ist jedoch noch weiter (Abb. 56, 57 und 58).

Das Metencephalon weist im vorderen Teil des IV. Ventrikels einen queren Riegel über diesem auf, der von der Kleinhirnanlage gebildet wird. Die Seitenanteile sind als Anlagen der Kleinhirnhemisphären verdickt (Abb. 56). Der Übergang vom Mes- ins Metencephalon und Kerndifferenzierungen in beiden Bereichen sind aus Abbildung 58 zu entnehmen.

Die Fossa rhomboidea verändert mit der Kleinhirndifferenzierung ihre Form. Dies bedeutet, daß die Rautenbreite nach vorn verlagert wird.

Die in Abbildung 59 dargestellte Ohranlage zeigt die Übergänge der Ampulle in der Utriculus und dessen Übergang in den Sacculus. Die Morphogenese des cochlearen Teiles des Innenohrs nähert sich ihrem Ende; nach Abbildung 48 müssen im Gegensatz zum vorher beschriebenen Keimling mindestens zwei Windungen vorhanden sein.

92. Tage

Der auf 92 Tage festgelegte Keimling ist der größte Vertreter einer durch einen Abort beendeten Tripletgravidität. Dieser Abort wurde nicht therapeutisch induziert, seine Ursache ist unbekannt.

Aufgrund der internen Strukturanalyse des Keimlings ist die in dieser Phase relativ unwahrscheinliche (Ende des zweiten Drittels der Gravidität, entsprechend der Tragezeit) aber dennoch mögliche Mißbildungsinduktion des Aborts, das Hirn betreffend, auszuschließen.

Der Keimling zeigt eine beginnende dorsale Flexur des Hirns, bei der der occipitale Teil des Telencephalons einen größeren Abschnitt des Mesencephalons überlagert als dies im Vorstadium der Fall war. Davon ausgehend sind einige Strukturgrenzen und Übergänge besser darstellbar.

Das Telencephalon zeigt im rostralen Bereich eine Reduzierung des Lumens der Ventriculi laterales (Abb. 60). Verursachend dafür ist das Wachstum der Basalganglien. Die Corticalschicht des Pallium ist durch einen Dickenzuwachs gekennzeichnet. Die Hemisphärenbläschen sind medial näher zusammengedrückt, und somit sind die Fissura longitudinalis cerebri und der Sulcus corporis callosi im rostralen Bereich des Telencephalons darstellbar (Abb. 60). Das Corpus callosum bleibt noch auf den rostralen Teil des Telencephalons beschränkt.

Der im Vorstadium beschriebene Nucleus amygdaloideus und die zwischen dem Alveus hippocampi gelegene Area hippocampi ventralis sind nicht different gegenüber den Strukturen des auf 82 Tage getimeten Keimlings, stellen sich aber nach anterior verschoben dar (Abb. 61, 62).

Die im Vorstadium als undeutlich abgrenzbar dargestellten Nuclei habenularis sind hier als scharf begrenzte Strukturen zu erkennen (Abb. 63).

Die Größe des Thalamus und des Chiasma opticum ist progressiv gegenüber der des vorstehenden Befundes. Der Bodenbereich des Hypothalamus zeigt im Gebiet des Corpus mamillare die medialen Nuclei desselben und die Pedunculi cerebri, die den Übergang zum Mesencephalon aufzeigen (Abb. 64). Dorsal davon stellt sich in der Frontalebene der Übergang vom Diencephalon in das Mesencephalon und dessen Übergang in die Pons metencephali dar.

Das Pulvinar und die Corpora geniculata stellen sich benachbart den Ventriculi laterales dar. Die Pedunculi cerebri, der Lemniscus medialis und die Decussatio ventralis tegmenti sind in ihren topographischen Beziehungen zueinander im mesencephalen Teil dieser Darstellung erkennbar (Abb. 65). In der Umgebung des Lemniscus sind als tegmentale Differenzierungen der Nucleus ruber und die Substantia nigra befindlich. Der Nucleus ruber ist undeutlich von seiner Umgebung abgegrenzt (vergl. auch FEREMUTSCH, 1965). Unter dem sich als dünner Spaltraum ausweisenden III. Ventrikel entwickeln sich die Edinger Westphal'schen Kerne.

Die Hypophyse ist in dem bereits aufgezeigten Differenzierungsstadium verblieben.

Das ineinanderfließende mes-metencephale Gebiet imponiert in Abbildung 66. Das Tectum mesencephali mit seinen Colliculi und der Übergang des Aquäduktus cerebri in den IV. Ventrikel, der die Form eines Trichters hat, werden gezeigt.

Die benachbarte Lage der Pyramis zum Corpus trapezoideum ist im metencephalen Bereich zu erkennen (Abb. 67).

Die Anlage des Cerebellum weist hier das Deutlichwerden eines Lobus centralis ventralis nach (Abb. 68). Ein Cortex cerebelli und die einsetzende Furchung sind existent (Abb. 69).

Die Sinnesorgane Auge und Ohr weisen die für die embryonalen und fetalen Differenzierungen typischen Merkmale auf und können deshalb hier letztmalig beschrieben werden.

Im Bereich des Auges zeigt sich ein stark entwickelter Processus ciliaris, der aus dem Epithel der Pars ciliaris, das zusammen mit dem Stratum pigmenti corporis ciliaris eine Reihe radiärer Falten aufwirft, in die das umgebende Mesenchym einwächst, entstanden ist (Abb. 70 und 71). In diesem Stadium sollen histogenetische Aspekte der Cochlea als ein Differenzierungsmerkmal des Innenohres aufgezeigt werden. - Der Schnitt durch das Innenohr eines auf 92 Tage festgesetzten Keimlings ist durch die Trennung des Ductus cochlearis von der Scala tympani und der Scala vestibuli, für die die Basilarmembran und die Vestibularmembran (Reissner'sche Membran) verantwortlich zeichnen, geprägt. Die perilymphatischen Räume stellen sich mesenchymfrei dar.

Das Ganglion spirale ist in der Lamina spiralis erkennbar (Abb. 72). Dieser Befund unterscheidet sich deutlich von dem des 64 Tage alten Keimlings, bei dem keine perilymphatischen Räume nachgewiesen wurden und von dem des auf 82 Tage alten Keimlings durch die mesenchymfreien perilymphatischen Räume (Vergl. Abb. 49, 72).

Gruppe V (105, 120 Tage, Neugeborenes)

105, 120 Tage

Die äußeren Formen der fetalen Hirne der 105 und 120 Tage alten Keimlinge sind sehr ähnlich (Abb. 73 und 74).

Ihre Oberflächenstruktur ist lissencephal. Der Frontallappen läßt sich durch das Inselfeld vom Temporallappen trennen (Abb. 75). Dieses Inselfeld ist äußerlich durch die Fossa lateralis, eine muldenförmige Einsenkung, gekennzeichnet. Die drei Hirnpole, Temporalpol, Frontalpol und Occipitalpol sind erkennbar. Der Temporallappen hebt sich seitlich von seiner Umgebung ab und deutet den Verlauf des späteren Sulcus lateralis an.

Der Occipitalpol erreicht die maximale Ausdehnung des Cerebellums, ohne es zu überdecken. Das Mesencephalon hingegen ist vom Telencephalon überwachsen.

Im Bereich des Cerebellum sind äußerlich die Lamellenstruktur und die Hemisphären dargestellt (Abb. 76 und 77).

Die Ähnlichkeit der äußeren Strukturen dieser beiden Fetalhirne läßt mit großer Wahrscheinlichkeit nur unwesentliche Differenzen der Interna zu. Deshalb stehen die internen Merkmale des 120 Tage alten Keimlings stellvertretend für diesen Entwicklungszeitraum.

Bei dieser Darstellung sollen wesentliche Differenzen zum 92 Tage alten Keimling aufgezeigt werden.

Dazu gehört die deutliche Lumenreduzierung der Ventriculi laterales anteriores, die durch das Wachstum der telencephalen Kerngebiete und die Expansion des Thalamus bedingt ist.

Lateral des Putamen ist das Claustrum geformt worden, das unter dem Inselfeld, dessen Entstehung der in Abbildung 78 dargestellte Frontalschnitt zeigt, liegt.

Ein weiterer Frontalschnitt, der occipitaler als der vorherige liegt, stellt das Corpus callosum und den Fornix hippocampi, die sich nach posterior entwickelt haben, dar. Der Fornix erscheint hier als quergestellter Wulst, der sich nach medial verjüngt.

Die Commissura anterior imponiert als gut entwickelte querverlaufende Faserstruktur und ist derart erstmals nachweisbar (Abb. 79, 80). Zwischen Corpus callosum und Commissura anterior ist das Septum pellucidum als Ausziehung der Lamina terminalis zu erkennen (Abb. 79). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß sich das Corpus callosum des Callithrix dorsal des Hippocampus entwickelt und bogenförmig nach occipital expandiert. Dies ist anahnd der in den bisherigen Entwicklungsphasen dargestellten Befunde nachgewiesen und entspricht ebenso wie die Bildung des Septum pellucidum, die mit dem Wachstum des Corpus callosum korreliert, der für höhere Säugetiere und Primaten von ABBIE gezeigten Darstellung (ABBIE, 1939).

Die Entwicklung des Nucleus amygdaloideus, die Gegenstand der Befunde des 82 Tage alten Keimlings war, ist hier

durch die Lage des Nucleus amygdaloideus zur Cauda des Nucleus caudatus deutlicher zu erkennen (Abb. 81).

Im Gebiet des ventralen Thalamus sind Kernstrukturen von der Umgebung abgrenzbar, die als Nucleus ventralis anterior thalami und als Nucleus anterior ventralis thalami erkannt werden (Abb. 81).

Das Corpus callosum erreicht die Epiphysenregion noch nicht. Die Epiphyse ist unter der Commissura habenularum, die im Befundspektrum des 92 Tage alten Keimlings nicht zu erkennen war (möglicherweise durch die Schnittführung bedingt), zu finden und enthält kein Lumen (Abb. 82).

Die aus dem Fornix hervorgehende Fimbria hippocampi, die in die Ventriculi laterales hineinverläuft, ist der Ausdruck der Weiterentwicklung der im Temporalbereich gelegenen Hippocampusformation. Das Subiculum als mesocorticale Struktur ist ebenfalls nachweisbar (Abb. 83).

Das Mesencephalon zeichnet sich wie das Tel- und Mesencephalon durch eine Größenzunahme aus, die Nuclei nervi oculomotorici communis et nervi trochlearis grenzen sich deutlich von ihrer Umgebung ab.

Ein wesentlicher Differenzierungsparameter ist in diesem Entwicklungsstadium die Cerebellarentwicklung.

Die äußerlich sichtbare Lamellierung wurde bereits erwähnt. Der Furchungsprozeß ist weiter fortgeschritten, hat aber noch längst nicht das für das adulte Tier charakteristische Bild erreicht.

Als interne Strukturen sind die Lingula, der Lobulus centralis ventralis und der Lobulus centralis dorsalis nachzuweisen. Die Bestandteile des Archibellums, Flocculus und Nodus, die gemeinsam das flocculonoduläre System bilden, sind darstellbar (Abb. 84 und 85). Die Nuclei laterales cerebelli (Nucleus dentatus) et medialis cerebelli, die sich aus der an der Ventrikeloberfläche gelegenen Neuroblastenschicht entwickelt haben, sind als unscharf begrenzte punktförmige Strukturzusammenlagerungen erkennbar (Abb. 86).

Ein auch in den vorstehend beschriebenen Entwicklungsstadien möglicher Vergleich, die Entwicklung der Großhirnrinde betreffend, soll der Deutlichkeit wegen zwischen dem Befund des 64 Tage alten Keimlings und dem eines 120 Tage alten Keimlings erfolgen.

Die dünne Corticalschicht des 64 Tage alten Hirns hat sich bedeutend erweitert. Die Matrix des 120 Tage alten Keimlings zeigt sich stark aufgelockert. Die Schwärmschicht ist fast erloschen. Die Zonalschicht des 120 Tage alten Keimlings ist zellfrei. Eine breite weiße Markscheit stellt sich dar (Abb. 31, 32 und 87).

Neugeborenes

Zur Beurteilung des Grades der Entwicklung des Neugeborenenhirns ist der morphologische Vergleich korrespondierender Areale mit dem Hirn des 120 Tage alten Feten und dem des erwachsenen Tieres sinnvoll. Für den histologischen Vergleich des Neugeborenen- und Erwachsenenhirns wurde

der Stereotaxie-Atlas des adulten Marmosethirns (STEPHAN et al., 1980) herangezogen.

Makroskopisch fällt neben der Größenzunahme des Neugeborenenhirns gegenüber dem Fetalhirn eine Extension des Temporallappens in rostraler Richtung auf, womit auch der Temporalpol nach rostral verlagert wird (Abb. 88). Eine Gyrierung des Neugeborenenhirns ist nicht festzustellen. Die Opercularisation der Insula ist abgeschlossen und ein tiefer Temporalsulcus ist erkennbar. Der Occipitalpol reicht beim Neugeborenenhirn über die maximale Kleinhirnausdehnung hinaus.

Zwischen den Kleinhirnen des Feten und des Neugeborenen sind bereits makroskopisch Unterschiede erkennbar. Die Kleinhirnstrukturen des Neugeborenen lassen eine lamellierte Oberfläche, die Fissura prima, die Hemisphären, Culmen und Declive erkennen und geben dem Cerebellum die charakteristische Herzform, die das Fetalhirn trotz der Anlage der beschriebenen Strukturen nicht aufweist (Vergl. Abb. 77 und 88).

Gegenüber dem Erwachsenehirn weist das Neugeborenenhirn neben seiner geringeren Größe eine glattere Oberfläche auf. Trotz tieferer Sulci bleibt auch das Erwachsenehirn des *Callithrix jacchus* lissencephal (Abb. 88 und 89).

Die Interna des Neugeborenenhirns sind nicht in ihrer Gesamtheit dargestellt, dazu hätte ein dem Erwachsenehirn adäquater Atlas erstellt werden müssen, der nicht Gegenstand dieser Arbeit sein kann.

Anhand einiger Frontalschnitte, die annähernd in den für das 120 Tage alte Fetalhirn gezeigten Ebenen liegen und die zum großen Teil mit der jeweiligen Frontaldarstellung des Stereotaxie-Atlas des Erwachsenenhirns korrespondieren, soll der Differenzierungsgrad des Neugeborenenhirns gekennzeichnet werden.

Im Grenzbereich zwischen Frontal- und Temporallappen, die durch den Sulcus lateralis cerebri getrennt werden, fällt neben diesem der gegenüber dem Vorbefund deutlich entwickelte Cortex insularis und das gegenüber dem Mittelteil des Frontalschnittes stark nach unten orientierte temporale Areal mit dem Cortex temporalis (Vergl. Abb. 78 und 90) auf. Die in Abbildung 90 dargestellten Befunde entsprechen in etwa dem im Stereotaxie-Atlas gezeigten ebenenähnlichen Bild des Erwachsenenhirns, wenn von den bereits erwähnten Größenunterschieden der beiden Hirne abgesehen wird (Stereotaxie-Atlas S. 20 - 24).

Der in Höhe der Commissura anterior verlaufende Frontalschnitt bildet - gegenüber dem Befund, der das 120-tägige Fetalhirn betrifft - eine entwickelte Amygdala ab. Neben dem in den Vorbefunden erwähnten Nucleus amygdaloideus centralis sind jetzt auch die Nuclei basalis, lateralis, corticalis und medialis erkennbar (Abb. 91). Der Vergleich mit dem im Stereotaxie-Atlas ausgewiesenen Befund des erwachsenen Tieres zeigt annähernd das gleiche Bild (Stereotaxie-Atlas, S. 28 - 29).

Ein weiteres Differenzierungsmerkmal des Neugeborenenhirns ist die Entwicklung des Corpus callosum nach occipital und die Differenzierung des im Temporalbereich befindlichen Hippocampus.

Beweisend für diese Entwicklung ist der in Abbildung 92 dargestellte Frontalschnitt in Höhe der Epiphyse (vergl. Abb. 82), der das Corpus callosum in diesem Gebiet abbildet und den Hippocampus in seine Areale CA 1, CA 3, CA 4 und in die Fascia dentata unterteilt, zeigt und der bei vernachlässigtem Größenunterschied in Form und Lage dem für das Erwachsenengehirn ausgewiesenen Befund gleicht (Stereotaxie-Atlas, S. 58). Das Corpus callosum endet in Höhe der Epiphyse.

Die Form und Lage der mes- und metencephalen Befunde des Neugeborenen sind, abgesehen von Größendifferenzen, denen des Erwachsenehirns adäquat (Stereotaxie-Atlas, S. 58 - 64),

Die bereits angedeutete Entwicklung des Kleinhirns gegenüber dem Befund der 120 Tage alten fetalen Kleinhirnanlage wird durch die Gegenüberstellung der entsprechenden Frontalschnitte (Abb. 85 und 93) gestützt. Die Ebene des Frontalschnittes des Neugeborenenhirns liegt gering nach posterior verschoben. Als wesentliche Unterscheidungsmerkmale bleiben die stärkere Furchung der Hemisphären, die furchungsbedingte Weiterdifferenzierung des Culmens und die Massenzunahme der inneren Körnerschicht, festzuhalten.

Die Form- und Lageübereinstimmung zwischen Neugeborenen- und Erwachsenenencerebellum erfaßt neben der Größendiffe-

renz histogenetische und Myelinisierungsprozesse - das Neocerebellum betreffend, die erst später abgeschlossen sind - nicht.

Histogenetisch fällt beim Vergleich des fetalen Kleinhirns (120 Tage) mit dem Neugeborenenkleinhirn die wesentlich schmalere Molekularschicht, die zellärmer als die des Neugeborenen ist, an. Ein Marklager ist nicht erkennbar (Abb. 94 und 95). Die Purkinjezellen sind nicht linear angeordnet.

Das Neugeborenenkleinhirn zeigt neben einer breiten Molekularschicht eine zellreiche innere Körnerschicht. An der Grenze zwischen Molekular- und innerer Körnerschicht ist die linear angeordnete Purkinjezellschicht erkennbar. Diese faserbildende Zellschicht ist verantwortlich für die Ausbildung des hier nachweisbaren Marklagers (Abb. 96 und 97).

Ein wesentliches Differenzierungsmerkmal gegenüber dem Erwachsenenkleinhirn ist die Präsenz der äußeren Körnerschicht beim Neugeborenen, die im Laufe der weiteren Entwicklung durch Zellwanderung in die innere Körnerschicht verschwindet (Abb. 97).

Das Neugeborenenhirn zeigt im Occipitalbereich den im Befundmuster des Fetalhirns nicht enthaltenen Sulcus calcarinus (Abb. 93).

4.0 Diskussion

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, fallen die ersten in dieser Untersuchung beschriebenen Befunde in die späte Somitenphase (20 bzw. 31 Somiten). Auf das Präsomitenstadium und die frühe Somitenphase, die Inhalt einer gesonderten Studie über die embryonale Frühentwicklung des Marmoset in unserer Einrichtung sind, wurde nicht eingegangen.

Der größte Teil des Untersuchungsmaterials charakterisiert die Phase der Organogenese, die die Entwicklung von Embryonen mit mehr als 30 Somiten bis zu denen, die alle Anlagen der Organe und Organsysteme aufweisen und deren sekundärer Gaumen geschlossen ist, definiert.

Der sekundäre Gaumenschluß, das Kriterium für die embryo-fetale Transition (HENDRICKX, 1971; O'RAHILLY, 1978; ten DONKELAAR et al., 1979) trat bei unseren Marmosetkeimlingen erstmals am Tag 82 auf, wobei einschränkend bemerkt werden muß, daß auf den Zeitraum zwischen Tag 68 und 82 keine Befunde entfielen.

PHILLIPS (1976) extrapolierte den Tag 83 als Beginn der Fetalphase, indem er zu der zum Stage XIX gehörenden Altersangabe des betreffenden Marmosetkeimlings (75 Tage), die für Baboon, Macaque und Mensch zwischen Stage XIX und XXIII jeweils 8 Tage betragende Differenz des Entwicklungsalters hinzufügte.

Die neuroembryologischen Befunde des Stage XIX in der Darstellung von PHILLIPS fallen in unserer Untersuchung in

den Zeitraum zwischen Tag 64 und 68. Extrapoliert würde demnach der Beginn der Fetalphase deutlich vor dem Tag 82 liegen.

Aufgrund der Unsicherheit des transabdominalen "Timing" ist ein Vorgehen dieser Art für die vorstehend beschriebene Untersuchung abzulehnen.

Die Chronologien der neuroembryologischen Merkmale dieser Untersuchung und der in der Studie von PHILLIPS enthaltenen Befunde zeigen bei gleichartigem "Timing" eine Verschiebung in Richtung auf frühere Zeiträume. Diese Aussage ist jedoch durch die methodische Unsicherheit und durch die biologische Streubreite zu relativieren.

Der größte Teil unseres Materials, das zu diesem Vergleich herangezogen wurde sowie die gesamten Befunde der Studie von PHILLIPS wurden mittels transabdominaler Uteruspalpation bestimmt (transabdominale Uteruspalpation nach PHILLIPS and GRIST, 1975). Diese Methode ist zur Diagnose einer Schwangerschaft 3 - 4 Wochen post conceptionem und zur Kontrolle des Fruchtwachstums geeignet (HEARN and LUNN, 1975). Die Streubreite der Bestimmung des Embryonalalters ist in der Untersuchung von PHILLIPS (Tabelle 2) offengelegt.

Ursachen hierfür können z.B. in den unterschiedlichen hormonellen Konstitutionen und in den individuell verschiedenen Infekteresistenzen der Muttertiere liegen. Die daraus resultierenden Entwicklungsverzögerungen der Keimlinge führen zu einem von der Normalfunktion, die das Embryonalalter mit der Uterusgröße korreliert, abweichenden Kurvenbild. Trotzdem wird aber diese Korrelation vorgenommen, woraus eine fehlerhafte Beziehung zwischen Uterusgröße und

tatsächlichem Embryonalalter resultiert.

Weiterhin ist der Einfluß der Laktation, die die Konzeptionsfähigkeit nicht beeinträchtigt (LUNN and Mc NEILLY, 1982) und die wahrscheinlich an einer bisher nicht ausreichend geklärten Verzögerung der Frühentwicklung beteiligt ist, zu berücksichtigen. Dabei sind die individuellen Schwankungen bei der Länge der Laktationsperiode zu beachten. Sie sind vom Saugverhalten der Nachkommen abhängig und wirken sich unterschiedlich verzögernd auf die Frühentwicklung der Frucht aus.

Die transabdominale Uteruspalpation läßt eine Identifizierung von Singlegraviditäten frühestens ab der 12. Woche zu (HEARN and LUNN, 1975). Der auf 40 Tage transabdominal bestimmte Keimling aus unserer Untersuchungsreihe stammt aus einer Singlegravidität. Die Diskrepanz zwischen Entwicklungsalter und Gestationsalter ist bei diesem Keimling möglicherweise auf diesen Umstand zurückzuführen.

Eine weitere Ursache für die Streubreite des "Timing" scheint in den beim Marmoset fast ausschließlich auftretenden Mehrlingsgraviditäten zu liegen. Die Wahrscheinlichkeit der Größenvariationen der Uteri ist bei Mehrlingsschwangerschaften höher als bei Singlegraviditäten; dieses wirkt sich auf die Palpationsbefunde aus.

Trotz dieser Relativierung sind die in der vorliegenden Untersuchung ausgewiesenen Befunde ausreichend, um die von PHILLIPS zeitlich definierten Phasen der Embryonalentwicklung kritisch zu betrachten.

Der auf 60 Tage transabdominal getimeten 20-Somitenphase steht die 44 - 48 Tage alte gleiche Phase der vorliegenden Untersuchung gegenüber. Der Beginn der Phase der Organogenese (laut Definition repräsentiert durch Keimlinge mit mehr als 30 Somiten) ist bei PHILLIPS am Tag 61 (aus GRIBNAU, 1981), in der vorliegenden Untersuchung am Tag 49 zu finden.

Die in den Zeitraum zwischen Tag 64 und 68 fallenden Befunde, deren zeitliches Auftreten hormonell bestätigt wurde, entsprechen in der Studie von PHILLIPS einem höheren Gestationsalter.

Unsere Untersuchung hat nicht den Anspruch, diese Phasen zeitlich zu korrigieren, die aufgezeigten Unterschiede zu der von PHILLIPS erstellten Untersuchung sollten aber zu der Schlußfolgerung berechtigen, daß die Abschnitte der Embryonalentwicklung mit einem zuverlässigen "Timing" zeitlich neu definiert werden müssen.

Tabelle 2: Vergleich der Zeitpunkte des Auftretens neuroembryologischer Merkmale der vorliegenden Studie mit den im Staging von PHILLIPS (1976) enthaltenen (das Alter des Materials wurde mit transabdominaler Uteruspalpation bestimmt). Das Alter von zwei Keimlingen im Zeitraum zwischen 64 und 68 Tagen wurde zusätzlich hormonell bestimmt.

M E R K M A L	Eigene Befunde Tag	PHILLIPS Tag/Stage
anteriorer Neuporus schließt sich laterale Evagination der Augenbläschen Ohrplacode invaginiert Rathke'sches Diverticulum entsteht	44 - 48	52 - 60 / 11
Augenbecher entsteht Ohrbläschen ist vom Oberflächenektoderm getrennt Ductus endolymphaticus erscheint Linse/placode invaginiert Infundibulum ist nachweisbar	49	51 - 61 / 13
Schluß der Linsenvesikel Plexus hyaloideus erscheint Retinalpigmentations beginnt Cerebellaranlage tritt auf Linsenhohlraum halbmondförmig Beginnende Expansion der cerebralen Hemisphären Anlage der Bogengänge Corneaeentwicklung aus 1 - 2 Zellen dicker Mesodermsschicht	52 52 52 - 60 60	61 - 63 / 14 54 - 61 / 15 66 / 16 61 / 17
unterteilte Adenohypophyse Cornea dreischichtig Irisbeckel der Hypophyse erkennbar Chiasma opticum als Nervenfaserverstruktur nachweisbar Lumen der Neurohypophyse nicht mehr in Verbindung mit dem III. Ventrikel und deutlich reduziert	64 - 68	75 / 19 73 / 21 75 / 19 73 / 21 73 / 21

Die in Tabelle 3 von verschiedenen Autoren zusammengestellten Merkmale, die nach O'RAHILLY and GARDNER (1971) die Hirnentwicklung des Humanembryos von Stage XI bis XXIII charakterisieren, beschreiben eine Zeitspanne von 33 Tagen (Tag 24 / Stage XI bis Tag 57 / Stage XXIII).

Der Zeitraum, in dem der Marmosetembryo diese Merkmale entwickelt, hat annähernd die gleiche Länge.

Dieser Zeitraum umfaßt die gesamte Phase der Organogenese. Für teratologische Untersuchungen ist die Organogeneseperiode die entscheidende, da sie die größte teratogene Empfindlichkeit innerhalb der Embryonalphase zeigt (HENDRICKX and BINKERT, 1979).

Die annähernd gleich langen Entwicklungszeiträume von Stage XI bis zum Eintritt der Fetalphase bei Marmoset und Mensch wurden auch im Staging von PHILLIPS postuliert. Allerdings setzte er andere Humandaten (NASHIMURA et al., 1968) mit den eigenen, die den entsprechenden Zeitraum (Stage XI bis XXIII) zwischen Tag 60 und 83 legen, in Beziehung.

Das zeitlich differente Auftreten der das Stage XI charakterisierenden Merkmale bei Marmoset und Mensch (siehe Tabelle 3) läßt den Schluß zu, daß die Hirnentwicklung des Marmoset bis zum Zeitpunkt des sich schließenden anterioren Neuroporus verzögert ist. Es liegt jedoch keine isolierte verzögerte Organentwicklung innerhalb einer normalen Embryonalentwicklung vor, sondern dieses Phänomen ist der Ausdruck einer allgemeinen initialen Entwicklungsverzögerung.

Entwicklungsverzögerungen sind auch bei anderen Species bekannt. Dabei ist die verzögerte Implantation von einer generell verlangsamten Entwicklung abzugrenzen.

Die verzögerte Implantation beschreibt ein Phänomen, bei dem die frühe Blastocyste sich nicht an das mütterliche Endometrium anheftet, sondern für eine bestimmte Zeit frei im Uteruslumen verbleibt.

Diese Form der Entwicklungsverzögerung tritt beim Dachs (HARRISON, 1963), bei Musteliden (BAEVSKI, 1963), Robben (HARRISON, 1963), Bären (WIMSATT, 1963), Rehen (SHORT and HAY, 1966) und beim gefleckten Skunk (SINHA and MEAD, 1975) auf und ist eine Art der Anpassung des Graviditätsverlaufes an die Jahreszeit. Bei diesen Tieren entwickelt sich die Blastocyste verzögert, ohne daß sie einen phasenweisen Entwicklungsstop erfährt.

Bei Beuteltieren stagniert das embryonale Wachstum für eine gewisse Zeit völlig. Dieser Vorgang wird als embryonale Diapause bezeichnet und ist durch das späte Eintreten des Saugstimulus durch die Jungtiere zu erklären. Dadurch wird die Entwicklung des Corpus luteum, das sich in der postpartalen Oestrusphase gebildet hat, gehemmt. Es steht somit bei eingetretener Gravidität funktionell gemindert zur Verfügung (SHORT, 1972).

Eine verzögerte Blastocystenimplantation tritt auch bei laktierenden Ratten und Mäusen mit mindestens 3 bzw. 5 saugenden Jungtieren auf (TURPEINEN, 1943). Damit wird der gleichzeitige Streß, der durch Laktation und Embryonalwachstum entsteht, vermieden.

Tabelle 3: Vergleich der Chronologie der Hirnentwicklung des Humanembryos mit der des Marmosetembryos bis zum Eintritt der Fetalphase (Tag und Stage nach O'RAHILLY and GARDNER, 1971).

MERKMAL	AUTOR	HUMANEMBRYO Tag/Stage	MARMOSETEMBRYO Tag
rostraler Neuroporus schließt sich Bildung des Augenbläschens Teilencephalon ist in der Anlage erkennbar Isthmus rhombencephali ist erkennbar caudal des Mesencephalon Ohrgrube ist angelegt	Sternberg, 1927; Streeter, 1942 O'Rahilly, 1966 Bartelmez and Blount, 1954 Mori, 1959 O'Rahilly, 1963	24 / 11	44 - 48
Tegmentum des Mesencephalon ist erkennbar Durch das dünne Dach des Rhombencephalon ist der IV. Ventrikel erkennbar Isthmus rhombencephali erkennbar caudal des Mesencephalon Vestibulocochleare Neuranlage zeigt sich in Beziehung zur Wand des Ohrbläschens	Bartelmez and Dekaban, 1962 Bartelmez and Dekaban, 1962 Wen, 1928 O'Rahilly, 1963, 1965	26 / 12	49 44 - 48 49
Retinal- und Linsendisci erscheinen Fovea isthmi tritt auf Ohrvesikel ist vom Oberflächenektoderm getrennt und der Abgang des Ductus endolymphaticus erscheint	O'Rahilly, 1966 Bartelmez and Dekaban, 1962 O'Rahilly, 1963	28 / 13	

x freie Felder entsprechen dem Zeitraum der vorherigen Zeitangabe

MERKMAL	AUTOR	HUMANEMBRYO Tag/Stage	MARMOSETEMBRYO Tag
Velum transversum deutlich erkennbar Retinaldiscus ist invaginiert, und der Augenbecher ist ausgebildet, die Linsengrube ist geformt worden Neuroblasten des 3. und 4. Hirnnerven differenzieren sich Cerebellarplatte ist zu identifizieren Pontine Flexur erscheint im Bodenbereich des Hirnstamms	Bartelmez and Dekaban, 1962 O'Rahilly, 1966 Bartelmez and Dekaban, 1962 Streeter, 1945 O'Rahilly and Gardner, 1971	32 / 14	52 - 60 49 - 52 52 - 60 60
Cerebralvesikel sind deutlich voneinander abzugrenzen Neuroblastendifferenzierung im Hypothalamus Primordium des Chiasma getrennt vom Commissuralbett der Lamina terminalis Retinalpigment erscheint in der externen Schicht des Augenbechers Primordium der lateralen Striaterhebung erscheint Ductus cochlearis nachzuweisen	Bartelmez and Dekaban, 1962 Bartelmez and Dekaban, 1962 Bartelmez and Dekaban, 1962 O'Rahilly, 1966 Humphrey, 1968 O'Rahilly, 1963	33 / 15	52 - 60 60
inframamillärer Recessus und Zellularproliferation des Mamillarkörpers ist deutlich Bildung von Nervenfaserversträngen im Hypothalamus Evagination der Neurohypophyse beginnt Corpus striatum sichtbar als ventrolaterale Wandverdickung der Cerebralvesikel	Yokoh, 1968 Bartelmez and Dekaban, 1962 Streeter, 1948; Yokoh, 1968 Hines, 1922	37 / 16	 52 - 60 60

MERKMAL	AUTOR	HUMANEMBRYO Tag/Stage	MARMOSETEMBRYO Tag
caudales Drittel des Tegmentums differenziert sich	Bartelmez and Dekaban, 1962		
Subthalamus differenziert sich sichtbare laterale Lobuli der Adenohypophyse deutliche Region des Bulbus olfactorius erscheint im Vorderhirnbereich weiträumige Cerebralhemisphären und ein gut differenziertes telencephales Medium Hippocampalformation differenziert sich Tectum noch undifferenziert im Vergleich mit dem Tegmentum	Yokoh, 1968 O'Rahilly, 1971 Streeter, 1948 Hines, 1922 Bartelmez and Dekaban, 1962 Bartelmez and Dekaban, 1962	41 / 17	64 - 68
subthalamischer Nucleus wird sichtbar Ganglienzellen der Retina in Beziehung zu Fasern des Nervus opticus	Yokoh, 1968 O'Rahilly, 1966	44 / 18	
Choroidplexus der Ventriculi laterales formen sich	Bartelmez and Dekaban, 1962 Yokoh, 1968	44 / 18 17	64 - 68
Cerebralhemisphären überlappen zum großen Teil das Diencephalon inferiorer Colliculus erscheint	Bartelmez and Dekaban, 1962 Bartelmez and Dekaban, 1962	51 / 20	> 68 < 82

MERKMAL	AUTOR	HUMANEMBRYO Tag/Stage	MARMOSETEMBRYO Tag
der zukünftige Cerebralcortex des Neopallium erscheint abgegrenzt zum Corpus striatum Auftreten des Colliculus superior und Differenzierung des Tectum mesencephali	Bartelmez and Dekaban, 1962	54 / 22	
Epiphyse, posteriore Commissur, Habenularnuclei deutlich definiert Lumen der Neurohypophyse ist obliteriert	O'Rahilly, 1968 O'Rahilly and Gardner, 1979	57 / 23	

Die hier beschriebenen Beispiele für eine verzögerte Entwicklung scheinen für den Marmoset nicht relevant zu sein (frei lebende Marmosets wurden nicht beobachtet), da saisonale Abhängigkeiten und der Einfluß von Umgebungsfaktoren nicht beobachtet wurden und die Corpora lutea während der Embryonalphase voll aktiv sind (PHILLIPS, 1976). Beim Marmoset liegt deshalb möglicherweise eine generell verzögerte Entwicklung der frühen Stadien der Embryogenese vor. Die Klärung dieses Phänomens befindet sich gegenwärtig im Stadium der Hypothese.

Bekannt ist, daß beim Marmoset das Progesteron quantitativ das wichtigste Steroidhormon im Plasma ist.

Schon WISLOCKI (1939) wies Oavrien mit interstitieller Progesteronproduktion, die voller Lutealgewebe waren, nach.

Der Progesteronspiegel des Marmosetweibchens ähnelt dem der menschlichen Frau. Diese zeigt bei eingetretener Gestation einen relativ konstanten Progesteronspiegel in der Lutealphase, der mit der Abnahme der Funktion des Corpus luteum und der damit verbundenen Übernahme dieser Funktion von der Placenta, die primärer Ort der Progesteronsynthese und Sekretion wird, eine graduelle Erhöhung erfährt, die etwa nach dem ersten Viertel der Schwangerschaft einsetzt (TULCHINSKY and HOBEL, 1973).

Beim Marmoset ist der 'luteoplacentale Shift' um den Tag 60 herum zu erwarten, gemessen an der Tragezeit also erst im zweiten Drittel der Schwangerschaft. Die

folgende Erhöhung des Progesteronspiegels zeigt beim Marmoset, bedingt durch höhere Lutealphasespiegel an Progesteron als beim Menschen nachgewiesen, einen flacheren Kurvenanstieg (CHAMBERS and HEARN, 1979). Eine Möglichkeit der Erklärung der initialen Entwicklungsverzögerung wird in der längeren Präsenz des Corpus luteum und der später eintretenden Fetalphase des Marmoset, verglichen mit der inversen Konstellation beim Menschen, gesehen (CHAMBERS and HEARN, 1979).

Wie bereits erwähnt treten beim Marmoset vorwiegend Twin- oder Tripletgraviditäten auf. Die Blastocysten dieser Graviditäten liegen in einer gemeinsamen Chorionhöhle und werden durch ein gemeinsames Chorion verbunden. PHILLIPS (1976) sieht in einem der Implantation folgenden Vorgang, bei dem sich die initial getrennten Chorionhöhlen vergrößern und zu einem gemeinsamen Hohlraum verschmelzen, der dann selbst einer Periode der Vergrößerung unterliegt, eine mögliche Ursache der initialen Verzögerung. Während dieser Phase sind die Marmosetembyonen nicht total inaktiv wie in der embryonalen Diapause anderer Species beschrieben, aber die Entwicklung ist gegenüber der bei Altweltaffen und beim Menschen beobachteten, verlangsamt.

PHILLIPS (1976) verneinte einen Einfluß der Laktation auf die embryonale Frühentwicklung, da in seiner Untersuchung eine Verzögerung der Initialentwicklung der Embryonen sowohl bei laktierenden als auch bei nicht-laktierenden Muttertieren auftrat. Diese Feststellungen lassen eine laktationsbedingte gesetzmäßige Entwick-

lungsverzögerung unwahrscheinlich erscheinen. Trotzdem persistiert aber die erhöhte physiologische Belastung des Muttertieres durch die Laktation, die bis zum Tag 60 der Folgeschwangerschaft anhalten kann und die vom Saugverhalten des Nachwuchses abhängt. Eine gesetzmäßig verzögerte Frühentwicklung zusätzlich zur innewohnenden Variationsbreite aus diesem Grunde ist deshalb nicht auszuschließen.

Den gezeigten Fragestellungen folgend, sind weitere biochemische und morphologische Untersuchungen zur Klärung dieser Entwicklungsverzögerung notwendig.

Wie schon in der Befundeinleitung festgestellt, wurde bei der Beschreibung unseres Materials von den vorgegebenen Altersangaben ausgegangen. Aufgrund der bereits diskutierten Streubreite des "Timing" und der möglichen laktationsbedingten unregelmäßigen Verzögerung der embryonalen Frühentwicklung ist die Möglichkeit der Darstellung einer chronologischen Entwicklung - ausgehend von den Altersangaben - problematisch. In unserer Studie genügten einige Befunde dem Anspruch der chronologischen Einordenbarkeit nicht.

Der mit 40 Tagen bestimmte Keimling zeigte eine Entwicklung, die zwischen Tag 52 und 60 lag.

Die Keimlinge der Gestationsalter von 44 und 48 Tagen waren entwicklungsgleich.

Der transabdominal auf 68 Tage festgelegte Keimling glich den transabdominal und zusätzlich hormonell mit 64 Tagen bestimmten Embryonen.

Der 49 Tage alte Keimling scheint aufgrund seiner Merkmale eine größere Altersdifferenz zum 48 Tage alten Keimling als ausgewiesen zu besitzen, ist aber jünger als der 52 Tage alte Keimling.

Die 105 und 120 Tage alten Feten sind in etwa entwicklungsgleich trotz hormoneller Erfassung des Ovulationstermins.

Alle diese Tatsachen führen zu dem Ergebnis, daß die ermittelten Altersangaben Anhaltspunkte sein können, für die Interpretation unserer Befunde aber besser Zeitintervalle herangezogen werden sollten.

Weiterhin sei darauf verwiesen, daß bei der Beurteilung der in Tabelle 3 gegenübergestellten Befunde immer das Bezugssystem, dem die evolutionsmorphologische Ähnlichkeit des menschlichen und des Marmosethirns immanent ist, berücksichtigt werden muß. Diese Ähnlichkeit resultiert aus der Stellung des Marmoset in der Systematik und dem daraus folgenden geringen Niveauunterschied zum Menschen verglichen mit anderen Species.

STARK (1982) beispielsweise wählte zur Darstellung des Hirnventrikelsystems eines hoch entwickelten Säugers das des neonaten *Callithrix jacchus*. Für die hohe phylogenetische Differenzierung des Hirns von *Callithrix*

spricht auch die Tatsache, daß durch die Entwicklung des Neopalliums das Paleopallium an der lateralen Hemisphärenseite unter den Äquator abgedrängt und an die Basis verlagert wird. Dies zeigen sowohl die Befunde dieser Studie als auch die des erwachsenen Tieres (STEPHAN et al., 1980).

Auch die in der Fetalphase deutlich werdenden neuroanatomischen Strukturen verdeutlichen die evolutionsbiologische Ähnlichkeit zwischen Callithrix- und Menschenhirn.

In der Fetalperiode laufen nur noch wenige wichtige morphogenetische Vorgänge ab. Mißbildungen sind deshalb selten, obwohl zytotoxische Faktoren zu Zelluntergängen und daraus folgenden funktionellen Einbußen führen können.

Im Bereich des ZNS gibt es aber Strukturen, die sich erst in der Fetalperiode differenzieren und die Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen haben. Dazu gehören der Corpus callosum und das Septum pellucidum.

LANGMAN (1977) weist die Anlage des Corpus callosum des Menschen in der 10. Entwicklungswoche, also in der Fetalphase nach. Bei Callithrix wurde in unserer Studie diese Struktur beim 82 Tage alten Feten nachgewiesen.

Die Bildung des Septum pellucidum korreliert mit dem Wachstum des Corpus callosum (ABBIE, 1939). Malformationen wie das Fehlen des Septum pellucidum zeigt KIRCHBAUM (1947) bei Agenesie des Corpus callosum auf. DOOLING

(1972) diskutiert die Entstehung von Cysten im Bereich des Septum pellucidum als Malformation.

Die Anlage einer neopallialen Commissur sowie ihr bogenförmiger Verlauf nach occipital - nach ABBIE (1939) ein nur für höhere Säugetiere und Primaten zutreffendes Merkmal - ist ein gutes Kriterium der evolutionsbiologischen Ähnlichkeit von Marmoset und Mensch.

Dies gilt auch für die Entwicklung der Hippocampusformation, die beim Marmoset (eigene Befunde) und beim Menschen (TUCHMANN-DUPLESSIS, 1975) gemeinsam mit dem Fornix beim Auswachsen des Schläfenlappens eine bogenförmige Rotation um die Basalganglien vollzieht und dann in der medialen Wand des Unterhorns zu liegen kommt.

Da die Länge der Embryonalphase und die Tragezeit (142 - 150 Tage nach HENDRICKX et al., 1971) deutlich different den gleichen menschlichen Parametern ist, ist eine Gegenüberstellung fetalen hirnanatomischen Chronologien dieser Species schwierig.

Aufgrund der geringeren teratologischen Bedeutung der Fetalphase gegenüber der Embryonalphase wurden weniger Keimlinge in größeren Zeitabständen in der Fetalphase untersucht.

Zur fetalen Hirnentwicklung gehört die in der Embryonalphase nachgewiesene Kleinhirnanlage, deren Entwicklung in der Fetalphase von der Furchung der Hemisphären, die am Tag 92 nachgewiesen wurde, über den Wanderungsprozeß

der Zellen der äußeren Körnerschicht (Keimlinge 105, 120 Tage) bis zur Bildung eines Marklagers (zwischen Tag 120 und Geburt) reicht und die erst postnatal (Zeitpunkt unbekannt) abgeschlossen ist.

Beim Menschen wurde der Prozeß der Einwanderung der Zellen der äußeren Körnerschicht im 6. Monat nachgewiesen, und die Bildung und Wanderung dieser Zellen hält bis zum Alter von 1,5 Jahren post partum an (LANGMAN, 1977).

Bei beim Menschen in der 11. Woche post conceptionem (FORD, 1975) einsetzende Gyrierung des Großhirns ist ein weiteres die Fetalphase kennzeichnendes Merkmal. Beim Marmoset sind in der Fetalphase nur erste Anfänge einer Gyrierung nachweisbar. Die auf 105 und 120 Tage getimeten Keimlinge deuten die Anlage eines Sulcus lateralis an. Am Neugeborenenhirn konnte der Sulcus calcarinus erkannt werden.

Auch das Erwachsenenhirn des Marmoset kommt über Anfänge der Furchung nicht hinaus (STEPHAN et al., 1980). Der Marmoset zeigt also beurteilt nach der Hirnentfaltung ein primitives Evolutionsniveau.

STARK (1980) beschreibt unter den Playrrhinae, zu denen auch der Marmoset gehört, eine Reihe differenter Progressionsstufen des Neopalliums mit entsprechenden Furchungsbildern, die von Callithrix über Aotus zu Cebidae und Atelinae reichen und werten den Callithrix in dieser Hinsicht als basalen Typ mit lissencephalem Hirn. Dieser Befund stellt aber die evolutionsbiologische Ähnlichkeit nicht infrage, sondern er weist darauf hin, daß sich

zwischen Marmoset und Mensch Vertreter der Unterordnung Simiae befinden, bei denen dieser Parameter progressiver entwickelt ist.

Der Marmoset ist in der Systematik auch nicht der dem Menschen am nächsten stehende Vertreter. Diese Tiere sind - wie einleitend bemerkt - in Anschaffung und Unterhalt wesentlich teurer als der Marmoset und deshalb in der Teratologie nicht in gleichem Maße verwendbar.

Die vorliegende Untersuchung berechtigt zu der Annahme, daß das Marmosethirn infolge seiner Speciespezifität, seiner Morphogenese und durch die verlängerte Frühentwicklungsphase ein gutes teratologisches Medium darstellt.

Die morphologischen Unterschiede des Marmosethirns zu anderen Affenhirnen und zum Menschenhirn wie die Lamination des Corpus geniculatum laterale, die beim Marmoset 4-schichtig im Gegensatz zu den erwähnten Species ist (STARK, 1982), sind Gegenstand gesonderter vergleichsanatomischer Untersuchungen und wurden in der vorliegenden Studie nicht erfaßt.

Die vorliegende Beschreibung der Hirnentwicklung des *Callithrix jacchus* hat nicht den Anspruch, lückenlos allen Fragestellungen gerecht geworden zu sein, sondern versteht sich als Beitrag zur bisher wenig ausgewiesenen Hirnembryologie von Neuweltaffen und als zeitliches Orientierungsmodell für teratologische Untersuchungen.

5.2 Zusammenfassung

Die embryonale und fetale Neurogenese des Hirns und seiner Derivate bei *Callithrix jacchus* wurde an 15 pränatalen und einem Neugeborenenhirn untersucht.

Das 'Timing' der Keime bietet - wie in der Diskussion genauer ausgeführt - Schwierigkeiten. Wir haben sowohl den Palpationsbefund als auch - in wenigen Fällen - die normale Erfassung der Schwangerschaft durch den 7 - 9 Tage post ovulationen auftretenden charakteristischen Anstieg der Östrogen- und Progesteronmetaboliten im Urin genutzt. Die Ovulation wurde mit einer Genauigkeit von $\pm$ 24 Stunden aus dem Östrogenanstieg in der Follicularphase und dem Pregnenolol-20-one Peak in der Mid-cycle-Phase bestimmt.

Für die lichtmikroskopische Beurteilung wurden Semidickschnitte und HE gefärbte Paraffinschnitte benutzt.

Es könnte geteilt werden, daß - verglichen mit der menschlichen Hirnentwicklung - der Schluß des rostralen Neuroporus bei *Callithrix* wesentlich später (20 - 24 Tage) erfolgt.

Die nachfolgende Hirnentwicklung läuft bis zum Beginn der Fetalphase in etwa der gleichen Zeit ab.

Als besonders nützlich zur Erfassung der Hirnentwicklung und zum Vergleich mit anderen Species erwiesen sich in der Embryonalphase neben den Sinnesorganen, die der Bildung der primären Hirnvesikel folgenden Differenzierungsvorgänge der jeweiligen Hirnabschnitte wie die prosencephalen Basalganglien und - Ventrikelentwicklung, die

Differenzierung des Telencephalus und die aus den Flügel- und Basallaminae entstehenden neo- und rhombencephalen Strukturen (Follikularplatte, Cerebralganglion, rhombencephale Kerngebiete), sowie die Hypophysen- und Epiphysenentstehung.

In der Fetalperiode sind die Kleinhirnentwicklung, die Bildung und der strukturelle Verlauf des Corpus callosum, die Differenzierung der Insel und der Gyrierungsvorgänge neben exzessiver Reifungsvorgängen der Hemisphären, die dem neugeborenen Kinde fast die Form des adulten Hirns geben, von Bedeutung.

Die verzögerte embryonale Fröhenentwicklung des Hirns von Cellulose ist auf eine generell verzögerte Fröhenentwicklung mit einer wahrscheinlich laktationsbedingten Variabilität zurückzuführen.

Die fetale Hirnentwicklung des Menschen ist am Modell der Cellulose leicht nachvollziehbar, mit Ausnahme des Gyrierungsvorganges, der durch die geringere Neocorticalisation beim Cellulose im wesentlichen ausbleibt.

6.0 Literaturverzeichnis

- ABBIE, A.A.: The origin of the corpus callosum and the fate of structures related to it. - J. Comp. Neurol. 70, 12 - 44 (1939)
- ABBOTT, D.H.,:
and
HEARN, J.P. Physical, hormonal and behavioural aspects of sexual development in the marmoset monkey, *Callithrix jacchus*. - J. Rep. Fert. 53, 155 - 166 (1978)
- AVILA-PIRES, F.D.: Taxonomia e zoogeografia do genero *Erxleben*, 1777. - Rev. Brasil. Biol. 29, 49 - 63 (1969)
- BAEVSKI, U.B.: The effect of embryonic diapause on the nuclei and mitotic activity of mink and rat blastocyst. In: Delayed implantation (ed. A.C. Enders). - University of Chicago Press, Chicago and London, pp. 141 - 154 (1963)
- BARTELMEZ, G.W.,:
and
BLOUNT, M.P. The formation of neural crest from the primary optic vesicle in man. - Contr. Embryol. Carneg. Inst. 35, 55 - 71 (1954)

- BARTELMIEZ, G.W.,:
and
DEKABAN, A.S. The eraly development of the human
brain. - Contr. Embryol. Carneg.
Inst. 37, 13 - 32 (1962)
- BOX, H.O.: Quantitative studies of behaviour
within captive groups of marmoset
monkeys (*Callithrix jacchus*).
- Primates 16, 155 - 174 (1975)
- BRUNNER, H.,:
and
SPIEGEL, E.A. Vergleichende anatomische Studien
am Hapalidengehirn. - Folia neuro-
biol. Leipzig 11, 171 (1919)
- CABRERA, A.: Catalogo de los mamiferos de America
del Sur. - Rev. Mus. argent. Cienc.
nat. Bernardino Rivadavia 1, 307
(1957)
- CHAMBERS, P.L.,:
and
HEARN, J.P. Peripheral plasma levels of pro-
gesterone, testosterone, andro-
stendione and chorionic gonado-
tropin during pregnancy in the
marmoset monkey, *Callithrix jacchus*.
J. Repr. Fert. 56, 23 - 32 (1979)
- CLARKE, E.,:
and
O'MALLEY, C.D. The human brain and spinal cord.
A historical study illustrated by
writings from antiquity to the
twentieth Century. - University of
California Press, Berkeley (1968)

- COIMBRA-FILHO, A.F.,: New data of the taxonomy of the
and brasilian marmosets of the genus
MITTERMEIER, R.A. Callithrix Erxleben, 1777. - Folia
primatol. 20, 241 - 264 (1973)
- DEINHARDT, F.: Nutritional requirements of mar-
mosets. In: Feeding and nutrition
of nonhuman primates (Ed. R.
Harris), - Academic Press, New
York (1970)
- DEINHARDT, F.,: Eppstein Barr Virus. Experimental
FALK, L., infection of Callithrix jacchus
and marmosets. - Int. J. Cancer 17,
WOLFE, L. 785 - 788 (1976)
- DOCUMENTA GEIGY: 7 Edition, Ciba-Geigy, Wehr (1973)
- DONKELAAR, H.J. ten,: Stages in the prenatal development
GEJSBERTS, L.G.M., of the chinese hamster (Cricotulus
and griseus). - Anat. Embryol. (Berl.)
DEDEREN, P.J.W. 156, 1 - 28 (1979)
- DOOLING, E.C.,: Cysts of the cavum septi pellucidi.
BARLOW, J.F. - Arch. Neurol. 27, 79 - 84 (1972)
MURPHY, J.V.
and
RICHARDSON, E.P.
- FEREMUTSCH, K.: Mesencephalon. In: Primatologia II,
2, Lief. 5, Karger, Basel (1965)

- FORD, D.H.: Anatomy of the central nervous system in review. - Elsevier Scientific Publ. Comp., Amsterdam, p. 19 (1975)
- FORFAR, J.O.,:
and
CRANSTON, G. Textbook of Pediatrics. - Second edn., Churchill, Livingstone Ltd., Edinburgh, London, New York, pp. 66-97 (1978)
- FUSE, G.: Ein neuer Versuch zur Unterteilung des Nc. ruber tegmenti bei den Karnivoren und zur phylogenetischen Bewertung seiner Entwicklung unter Berücksichtigung der an Karnivoren und Affen gewonnenen Ergebnisse. - Arb. anat. Inst. Sendai 20, 123 (1937)
- GENCOZIAN, N.,:
and
DEINHARDT, F. Proceedings of the conference on marmosets in experimental medicine. - Oak Ridge, Tenn. 1977. Prim. med. 10, Karger, Basel (1978)
- GERHARD, L.,:
and
OLSZEWSKI, J. Medulla oblongata and Pons. In: Primatologia II, 2, Lief. 3, Karger, Basel, pp. 130 - 133 (1969)
- GRIBNAU, A.A.M.: Developmental stages in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). - Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 68, 64 (1981)

- HAMPTON, S.H.,:
and
HAMPTON, J.K. jr. Rearing marmosets from birth by
artificial laboratory techniques.
- Lab. Anim. Care 17, 1 - 10 (1967)
- HARRISON, R.J.: A comparision of factors involved
in delayed implantation in badgers
and seals in Great Britain. In:
Delayed implantation (Ed. A.C. En-
ders). - University of Chicago
Press, London, Chicago, pp. 99 - 114
(1963)
- HEARN, J.P.,:
and
LUNN, S.F. The reproductive biology of the
marmoset monkey, *Callithrix jacchus*.
- Lab. Animals 12, 107 - 109 (1975)
- HEARN, J.P.: Endocrinology and timing of im-
plantation in the marmoset monkey,
Callithrix jacchus. - Progr. Reprod.
Biol. 7, 262 - 269 (1980)
- HEARN, J.P.,:
ABBOTT, D.H.,
CHAMBERS, P.C.,
HODGES, J.K.,
and
LUNN, S.F. use of the common marmoset, *Calli-
thrix jacchus*, in reproductive re-
serach. - Prim. med. 10, 40 - 49
(1978)
- HENDRICKX, A.G.,:
and
HOUSTON, M.L. Gestation. In: Comparative repro-
duction of nonhuman primates (Ed.
E.S.E. Hafez), Thomas, Springfield,
pp. 269 - 301 (1971)

- HEGER, H.,: Timing of ovulation and implantation
and in the common marmoset, *Callithrix*
NEUBERT, D. *jacchus*, by monitoring of oestrogens
and prenandiol-20-one in urine.
In Press (1982)
- HENDRICKX, A.G.: Embryology of the baboon. - Uni-
versity of Chicago Press, Chicago
(1971)
- HENDRICKX, A.G.,: Primate teratology: selection of
and species and future use. In: Ad-
vances in the study of birth de-
BINKERD, P.E. fects (Ed. T.V.V. Persaud). - MTP-
Press Limited, Lancaster, 2, 1 - 23
(1979)
- HERSHKOVITZ, P.: Metachronism or the principle of
evolutionary change in mammalian
tegumentary colors. - *Evolution* 22,
556 - 575 (1968)
- HERSKOVITZ, P.: Comments on the taxonomie of bra-
silian marmoset (*Callithrix*, *Calli-*
thrichidae). - *Folia primatol.* 24,
137 - 172 (1975)
- HETHERINGTON, C.H.: Circadian oscillation of body tem-
perature in the marmoset, *Callithrix*
jacchus. - *Lab. Animals* 12, 107 - 108
(1973)
- HIDDLESTON, W.A.: Large scale production of small
laboratory primate, *Callithrix jacchus*.
- 6th ICLA Symp. Thessaloniki 1975,
Fischer, Stuttgart (1976)

- HINES, M.: Studies in the growth and differentiation of the telencephalon in man. The fissura hippocampi. - J. comp. Neurol. 34, 73 - 171 (1922)
- HODGEN, G.D.,
WOLFE, L.G.,
OGDEN, J.D.,
ADAMS, M.R.,
DESCALI, C.C.
and
HILDEBRAND, D.B. Diagnosis of pregnancy in marmosets. - Lab. Animal Sc. 26, 224 - 229 (1976)
- HODGES, J.K.,
and
HEARN, J.R. The effects of immunisation against luteinizing hormone releasing hormone on reproduction of the marmoset monkey, *Callithrix jacchus*. - Nature 265, 746 - 748 (1977)
- HODGES, J.K.: Effects of the gonadectomy and oestradiol treatment of plasma luteinizing hormone concentrations in the marmoset monkey, *Callithrix jacchus*. - J. Endocr. 76, 271 - 281 (1978)
- HUMPHREY, T.: The development of the human amygdala during early embryonic life. - J. comp. Neurol. 132, 135 - 165 (1968)

- INGRAM, J.: Husbandry and observation methods of a breeding colony of marmosets (*Callithrix jacchus*) for behavioral reserach. - Lab. Animals 9, 249 - 259 (1975)
- INGRAM, J.: Interactions between parents and infants, and the development of independence in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). - Animal Behav. 25, 811 - 827 (1977)
- KALTER, H.: J. Physiol. Rev. 39, 69 (1969)
and
WARKANY, J.
- KINGSTON, W.R.: The breeding of endangered species of marmosets and tamarins. In: Breeding endangered species in captivity (Ed. R. Martin). - Academic Press, London, pp. 213 - 222 (1975)
- KIRSCHBAUM, W.R.: Agenesis of the corpus callosum and associated malformations. - J. Neuropath. exp. Neurol. 6, 78 - 94 (1947)
- LANGMAN, J.: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. In: Medizinische Embryologie. - Thieme, 5. Auflage, Stuttgart, 315 - 378 (1977)

LUNN, S.F.,:
and
Mc NEILLY, A.S.

Failure of lactation to have a consistent effect on interbirth interval in common marmoset, *Callithrix jacchus*. - *Folia primatol.* 37, 99 - 105 (1982)

MEYER, A.:

Historical aspects of cerebral anatomy. - Oxford University Press, London (1971)

MORI, T.:

Histochemical studies on the distribution of alkaline phosphatase in early human embryos. II. Observations on an embryo with 13 - 14 somites. *Arch. histol. Jap.* 18, 197 - 209 (1959 b).

NAPIER, J.R.,:
and
NAPIER, P.H.

A handbook of living primates. - Academic Press, New York (1967)

NAPIER, P.H.:

Catalogue of primates in the British museum of natural history. I. Families *Callithrichidae* and *Cebidae*. - *Br. Mus. of Nat. Hist.*, London (1976)

NASHIMURA, H.,:
TAKANO, K.,
TANIMURA, T.,
and
YASUDA, M.

Normal and abnormal development of human embryos; first report of the analysis of 1,213 intact embryos. *Teratology* 1, 281 - 290 (1968)

- NELSON, M.M.,:
and
FORFAR, J.O. Congenital abnormalities at birth:
their association in the same patient.
- Develop. Med. Child Neurol. 11, 3
(1969)
- NELSON, M.M.,:
and
FORFAR, J.O. Association between drugs administered
during pregnancy and congenital ab-
normalities of the foetus. - Brit.
Med. J. 1, 523 (1971)
- NEUBERT, D.,:
SIDDAL, R.A.,
TAPKEN, S.,
HIDDLESTON, W.A.,
and
HIGGINS, J.E. Metabolism of xenobiotics in the
fetal and neonatal marmoset monkey
(*Callithrix jacchus*). In: Role of
pharmacokinetics in prenatal and
perinatal toxicology. Third Symposium
on prenatal development, Berlin 1978
(eds. D. Neubert, H.-J. Merker, H.
Nau, J. Langman). - Thieme, Stutt-
gart, pp. 299 - 309 (1978)
- O'RAHILLY, R.: The early embryology of the otic
vesicle in staged human embryos.
- J. Embryol. exp. Morph. 11, 741
- 755 (1963)
- O'RAHILLY, R.: The optic, vestibulocochlear, and
terminal vomeronasal crest in
staged human embryos. In: Second
Symposium on eye structure (Ed. J.
W. Rohen). - Schattauer, Stuttgart,
pp. 557 - 564 (1965)

- O'RAHILLY, R.: The early development of the eye in staged human embryos. - Contr. Embryol. Careg. Inst. 38, 1 - 42 (1966)
- O'RAHILLY, R.: The development of the epiphysis cerebri and the subcommissural complex in staged human embryos. - Anat. Rec. 160, 488 - 489 (1968)
- O'RAHILLY, R.: and GARDNER, E. The timing and sequence of events in the development of the human nervous system during the embryonic period proper. - Z. Anat. Entw.-Geschichte 134, 1 - 12 (1971)
- O'RAHILLY, R.: The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper. - Anat. Embryol. (Berl.) 153, 123 - 136 (1978)
- O'RAHILLY, R.: and GARDNER, E. The initial development of the human brain. - Acta Anat. 104, 123 - 133 (1979)
- PHILLIPS, I.R.: and GRIST, S.M. Clincinal use of CT 1341 anesthetic ("Saffan") in marmosets, *Callithrix jacchus*. - Lab. Animals 9, 57 - 60 (1975)

- PHILLIPS, I.R.:
and
GRIST, S.M. The use of the transabdominal palpation to determine the course of pregnancy in the marmoset (*Callithrix jacchus*). - J. Reprod. Fert., 43, 103 - 108 (1975)
- PHILLIPS, I.R. : The embryology of the common marmoset (*Callithrix jacchus*). - Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol. 52, Fasc. 5 (1976)
- POSWILLO, D.E.,:
HAMILTON, W.J.,
and
SOPHER, D. The marmoset as an animal model for teratological research. - Nature 239, 460 - 462 (1972)
- PRESLOCK, J.P.: Dynamics of testosterone and 17 hydroxyprogesterone synthesis in marmoset testis. - Proc. 58 th Annual Meeting of the Endocrin. Soc. Abstract No 424, 269 (1976)
- PRESLOCK, J.P.: Testicular steroidogenesis in the common marmoset, *Callithrix jacchus*. - Biol. Reprod. 17, 289 - 293 (1977)
- STEINBERGER, E.
- RABIN, H.: Assay and pathogenesis of oncogenic viruses in nonhuman primates. - Lab. Animal Sci. 21, 1032 - 1049 (1971)

- ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. - R. Oldenbourg, München - Wien (1968)
- SARTON, I.: Galen of pergamon. - University of Kansas Press, Lawrence (1954)
- SCHOFIELD, S.P.,:
and
DIXON, A.F. Distribution of catecholamine and indolamine neurons in the brain of the common marmoset (*Callithrix jacchus*). - J. Anat. 134, 2, 315 - 338 (1982)
- SHORT, R.V.,:
and
HAY, M.F. Delayed implantation in the roe deer (*Capreolus capreolus*). In: Comparative biology in mammals (Ed. I.W. Rowlands). No 15 Sympos. Zool. Soc. London. Academic Press, London, pp. 173 - 194 (1966)
- SHORT, R.V.: Species differences. In: Reproduction in mammals (Eds. C.R. Austin, R.V. Short). Book 4. Cambridge University Press, London, pp. 1 - 33 (1972)
- SIDDAL, R.A.,:
and
ATHUR, A.M. Routine teratogenic evaluation using *Callithrix jacchus*. - Teratology 14 374 (1976)
- SIDDAL, R.A.: The use of marmosets (*Callithrix jacchus*) in teratological and toxicological research. - Prim. med. 10, 215 - 224 (1978)

- SINHA, A.A.,:
and
MEAD, R.A. Morphological changes in the tropho-
blast, uterus and corpus luteum
during delayed implantation and im-
plantation in the western spotted
skunk. - Am. J. Anat. 145, 331 - 356
(1975)
- SMITH, C.C.: Ann. NY Acad. Sci. 162, 604 (1969)
- STARK, D.: Vergleichende Anatomie der Wirbel-
tiere auf evolutionsbiologischer
Grundlage, Band I. - Springer, Ber-
lin, Heidelberg, 154 (1973)
- STARK, D.: Vergleichende Anatomie der Wirbel-
tiere auf evolutionsbiologischer
Grundlage, Band III. - Springer,
Berlin, Heidelberg, 262 - 549
(1982)
- STEPHAN, H.: Zur Entwicklungshöhe der Primaten
nach Merkmalen des Gehirns. In:
Neue Ergebnisse der Primatologie
(eds.D. Stark, H. Schneider, H.J.
Kuhn). - Fischer, Stuttgart, 108
- 119 (1967)
- STEPHAN, H.,:
BARON, G.,
and
SCHWERTDFEGER, W.K. The brain of the common marmoset
(*Callithrix jacchus*). A stereotaxic
atlas. - Springer, Berlin, Heidel-
berg, New York (1980)

- STERNBERG, H.: Beiträge zur Kenntnis des vorderen Neuroporus beim Menschen. - Z. Anat. Entw.-Gesch. 82, 747 - 780 (1927)
- STEVENSON, M.F.: Maintenance of breeding groups of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) with details of hand rearing infants. - Int. ZooYb. 16, 110 - 115 (1976)
- STREETER, G.L.: Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. - Contr. Embryol. Carneg. Inst. 30, 211 - 245 (1942)
- STREETER, G.L.: Developmenten horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of the lens vesicle. - Contr. Embryol. Carneg. Inst. 31, 27 - 63 (1945)
- STREETER, G.L.: Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XV, XVI, XVII, and XVIII, being the third issue of a survey of the Carnegie collection. - Contr. Embryol. Carneg. Inst. 32, 130 - 203 (1948)

- STREETER, G.L.: Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie collection. - Contr. Embryol. Carneg. Inst. 34, 165 - 196 (1951)
- TUCHMANN-DUPLESSIS, H.,: Illustrated human embryology, volume
AUROUX, M., III, nervous system and endocrine
and glands. - Masson and Co., Paris
HAEGEL, P. (1975)
- TULCHINSKY, D.,: Plasma human chorionic gonadotropin
and estrone, estradiol, estriol, pro-
HOBEL, C.J. gesterone and 17-hydroprogesterone
in human pregnancy. III. Early nor-
mal pregnancy. - Am. J. Obstet.
Gynecol. 117, 884 - 893 (1973)
- TURPEINEN, K.: The effect of progesterone and
lactogenic hormone upon prolongation
of pregnancy in the lactating mouse.
Essays in Biology (1943)
- WARKANY, J.: Vergleichende anatomische Unter-
suchungen über die Beziehungen des
Globus pallidus zur Substantia
nigra. - Arb. neurol. Inst. Univ.
Wien 25, 195 (1924)
- WEN, I.C.: The anatomy of human embryos with
seventeen to twenty-three pairs of
somites. - J. comp. Neurol. 45,
301 - 376 (1923)

- WILSON, J.G.: Fed. Proc. 30, 104 (1971)
- WILSON, J.G.: Environment and birth defects.
- Academic Press, New York (1973)
- WIMSATT, W.A.: Delayed implantation in the ursidae with particular reference to the black bear (*Ursus americanus pallas*). In: Delayed implantation (Ed. A.C. Enders), University of Chicago Press, Chicago, Illinois, pp. 75 -95 (1963)
- WINTER, M.,:
and
ROTHE, H. Einige Aspekte zur künstlichen Aufzucht und körperlichen Entwicklung von Weißbüscheläffchen (*Callithrix jacchus*). - Zs. Köllner Zoo 20, 129 - 141 (1977)
- WOODCOCK, A.L.: The first weeks of cohabitation of newly formed heterosexual pairs of common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Folia primatol.* 37, 228 - 254 (1982)
- WOOLAM, D.H.M.: Concepts of the brain and its functions in classical antiquity. In: POYNTER The history and philosophy of the brain and its functions. - Blackwell, Oxford, pp. 5 - 18 (1958)

YOKOH, Y.:

The early development of the
nervous system in man. - Acta
Anat. (Basel) 71, 492 - 518
(1968)

B I L D A N H A N G

Abb. 1: Lateralansicht eines 44 Tage alten Marmoset-
keimlings (transabdominale Schwangerschafts-
bestimmung)

→ = Augenanlage

⇒ = Labyrinthorgan

Vergrößerung 16 : 1

Abb. 2: Lateralansicht des gleichen Keimlings in ande-
rer fotografischer Ebene.

→ = Augenanlage

⇒ = Labyrinthorgan

Vergrößerung 16 : 1



Abb. 3: Horizontalschnitt durch das Pros- und Mesencephalon des in Abb. 1 und 2 dargestellten Marmosetkeimlings von 44 Tagen (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Augenanlage.

Prosencephalon (P)

Augenblase (1)

Sehkammer (2)

Augenblasenstiel (3)

Mesencephalon (M)

telencephales Medium (T)

Vergrößerung 64 : 1

Abb. 4: Horizontalschnitt durch das Di- und Mesencephalon des gleichen Keimlings (Schnittebene nach daudal verschoben). Einseitig lateral ist die Anlage der Rathke'schen Tasche (RT) zu erkennen.

Diencephalon (D)

Mesencephalon (M)

Vergrößerung 64 : 1

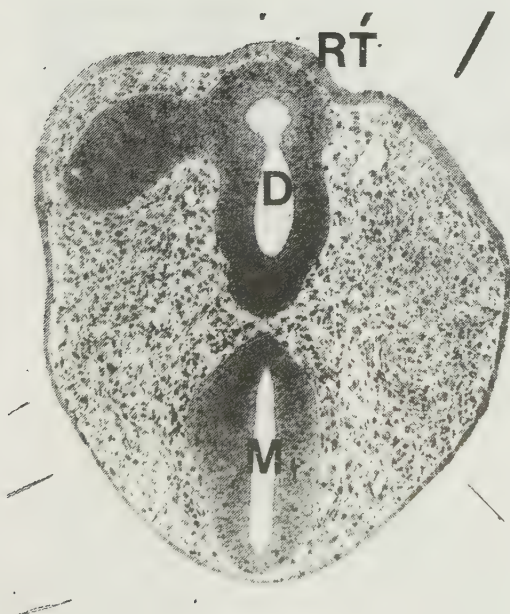
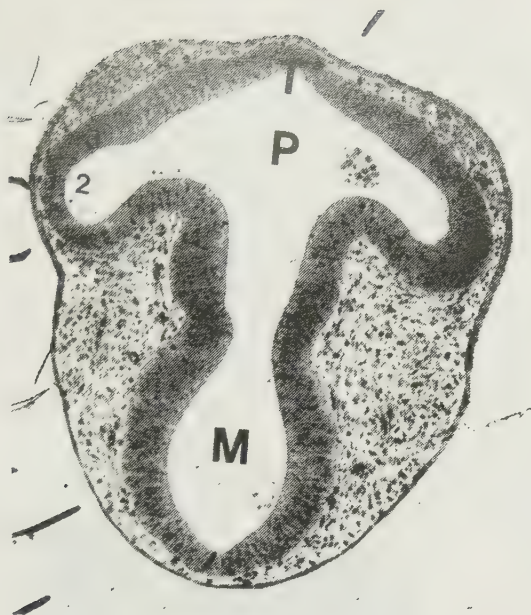


Abb. 5: Horizontalschnitt durch die Hypophysenanlage
eines 44 Tage alten Marmosetkeimlings (trans-
abdominele Schwangerschaftsbestimmung).
Rathke'sche Tasche (RT)
Regio infundibularis (I)
caudaler Abschnitt des Diencephalons (D)
Vergrößerung 160 : 1

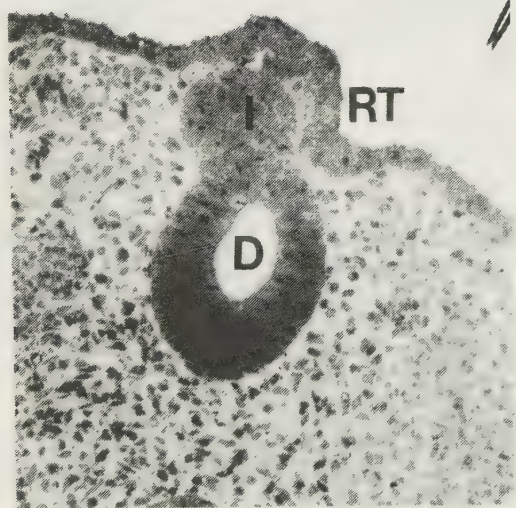


Abb. 6: Horizontalschnitt durch das Rhombencephalon (R) eines 44 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der 1. Schlundtasche (S) und des cranialen Abschnitts der Chorda dorsalis (→).

Vergrößerung 64 : 1

Abb. 7: Horizontalschnitt durch das Rhombencephalon des gleichen Keimlings in Höhe der Labyrinthblase (L). Offene Verbindung der Labyrinthblase zur Körperoberfläche (→). Chorda dorsalis (⇒).
1. Schlundtasche (S)

Vergrößerung 80 : 1

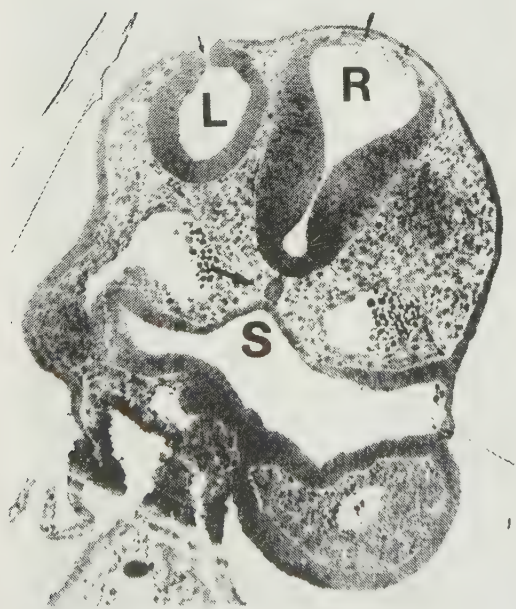
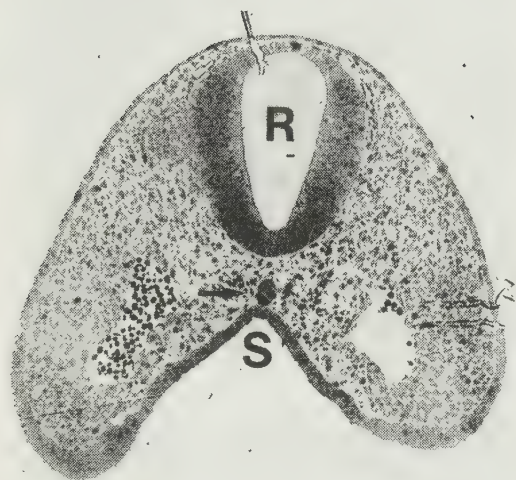


Abb. 12: Horizontalschnitt durch die Hypophysenanlage eines 49 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung). Differenzierung des neurohypophysären Teils der Hypophyse (1) vom Boden des Diencephalons (2). Typische Form der Rathke'schen Tasche (3) in der Schnittebene.

Vergrößerung 400 : 1

Abb. 13: Horizontalschnitt durch die Ohranlage eines 49 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung). geschlossenes Ohrbläschen (1)
Ductus endelymphaticus (2)
Ganglion vestibulocochleare (3)
Rhombencephalon (R)

Vergrößerung 160 : 1

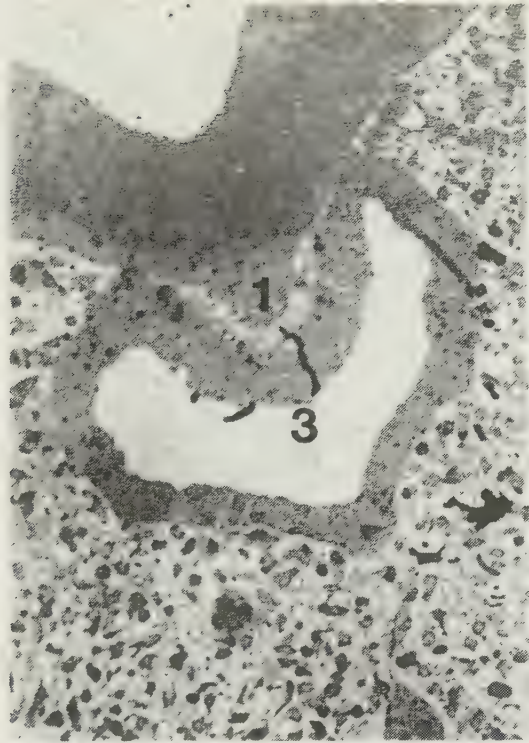


Abb. 14: Sagittalschnitt durch das Hirn eines 52 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung). Darstellung der Topographie des Marmosethirns in 5 Bläschenstadien.
mediane Telocoele (1)
Pinocele (2)
Mesocoele (3)
Metacoele (4)
Myelocoele (5)
Lamina terminalis (6)
Recessus opticus mit caudal liegendem Chiasma opticum (7)
meso-metencephales Feld (8)
Velum transversum (9)
Kleinhirnanlage (10)
Vergrößerung 40 : 1

Abb. 15: Sagittalschnitt durch das Auge eines 52 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung).
zeigt einwachsendes Mesenchym in die Augenspalte (1),
das einen Ast der Arteria ophthalmica mitführt (2).
Lamina externa (3) mit vereinzelt Pigmentgranula (→)
Lamina interna (4)
Vergrößerung 640 : 1

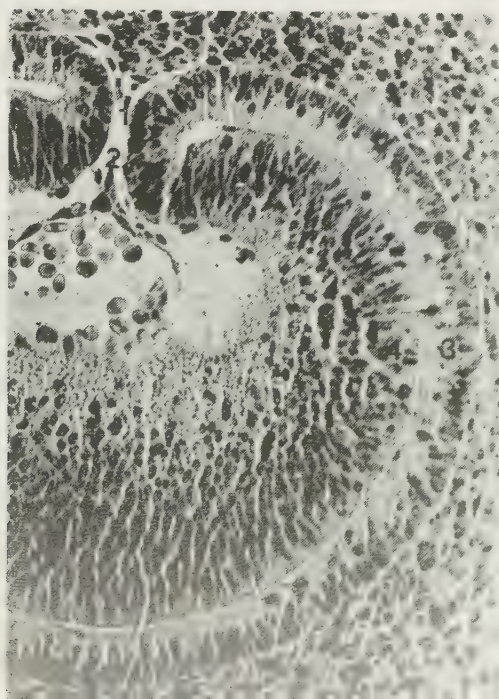
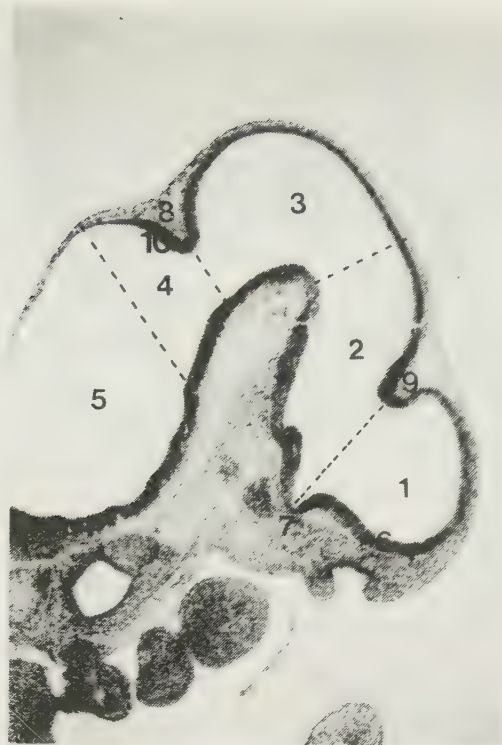


Abb. 16: Sagittalschnitt durch das Hirn eines 52 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Hypophysenanlage.

Telencephalon (T)

Diencephalon (D)

Mesencephalon (M)

Hypophysenanlage (Hy)

Teil der Crura cerebri (Cc)

Vergrößerung 40 : 1

Abb. 17: Hypophysenanlage eines 52 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung).

Ausschnittsvergrößerung der Darstellung in Abb. 16.

Darstellung der Entwicklung der Rathke'schen Tasche (RT), die noch mit dem Munddach (MD) in Verbindung steht und des Infundibulums (I). Basal gelegene mesencephale Bahnen (Crura cerebri) sind erkennbar (Cc).

Vergrößerung 160 : 1



Abb. 18: Sagittalschnitt durch die Ohranlage eines 52 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung). Ohrbläschen (1) mit Ganglion statoacusticum (2). Von den Neuroblasten differenzieren sich Fasern, die auf das Ohrbläschen zuwachsen (→).

Vergrößerung 160 : 1

Abb. 19: Sagittalschnitt durch das Hirn eines nach transabdominalen Schwangerschaftsbestimmung 40 Tage alten Keimlings, dessen Entwicklung zwischen Tag 52 und 60 liegt (nach Placentareife geschätzt) in Höhe des hypothalamisch-telencephalen Grenzgebietes.

Ganglienhügel (Cg)

Recessus opticus (Ro)

Hypothalamus (HT) mit Zwischenhirnzone (→)

Thalamus (Th)

IV. Ventrikel (IV)

Plexus chorioideus (Pc)

Vergrößerung 40 : 1

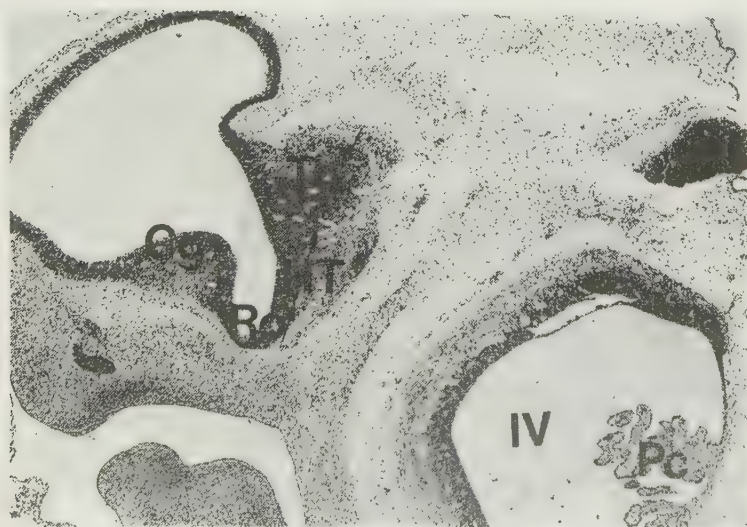
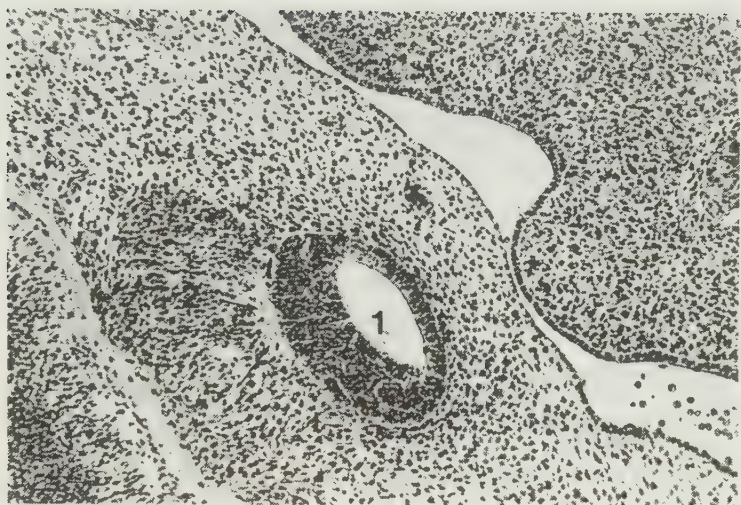


Abb. 20: Sagittalschnitt durch das Hirn des gleichen Keimlings in Höhe des Velum transversum.
Telencephalon (T)
Diencephalon (D)
Velum transversum (V)
Thalamus(Th)
IV. Ventrikel (IV).
Darstellung der Ausdehnung des Telencephalons und des Thalamus.
Vergrößerung 40 : 1

Abb. 21: Mediansagittalschnitt durch das gleiche Mar-
mosethirn.
Hypophysenanlage (Hy) hat sich vom Rachendach
gelöst
Basispedunculi (Crura cerebri) stark ent-
wickelt (Cc)
Telencephalon (T)
Diencephalon (D)
Mesencephalon (M)
IV. Ventrikel (IV)
Vergrößerung 40 : 1

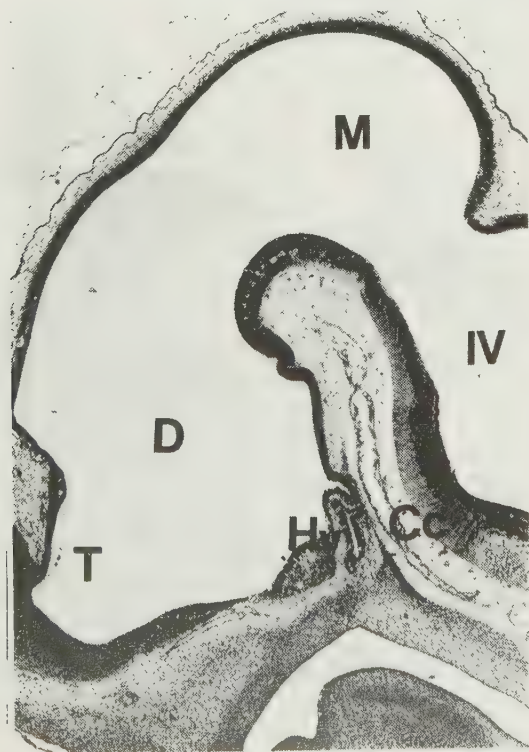
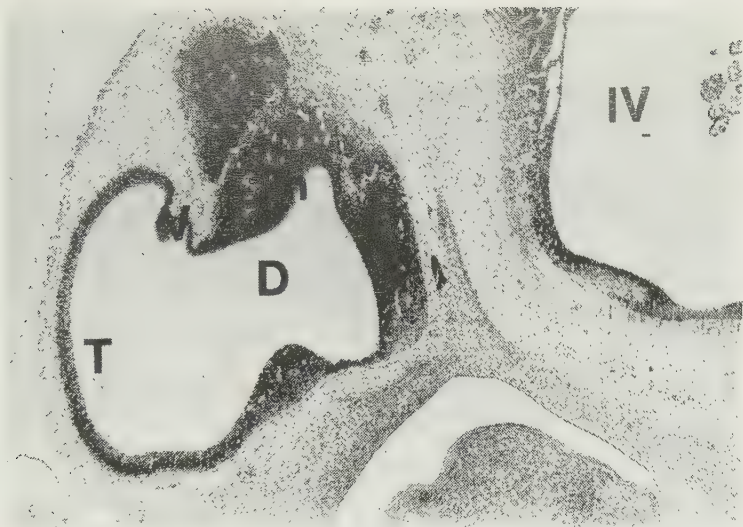


Abb. 22: Sagittalschnitt durch gleiches Marmosethirn (40 Tage) in Höhe des Tegmentum (Tm) lateral von Abb. 21 gelegen.
Darstellung des Aquäduktus mesencephalicus (Aq) und der Anlage des Plexus chorioideus (Pc), dessen meningeale Achse von cuboidalem Epithel (→) umgeben ist.
Diencephalon (D)
Mesencephalon (M)
IV. Ventrikel (IV).
Vergrößerung 64 : 1

Abb. 23: Sagittalschnitt durch das Hirn eines 60 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Anlage des Plexus chorioideus der Ventriculi laterales (A)
Telencephalon (T)
Ventriculus lateralis (I)
Ganglienhügel (Cg)
Recessus opticus (Ro)
Thalamus (Th)
Hypothalamus (Hy) mit Fasersträngen (→)
Pons (Bereich des Brückenwinkels) (Po)
Tegmentum (Tm)
Kleinhirnanlage (Ce)
III. Ventrikel (III)
IV. Ventrikel (IV)
Riechlappen als zapfenartiger Vorsprung (Lo)
Vergrößerung 40 : 1

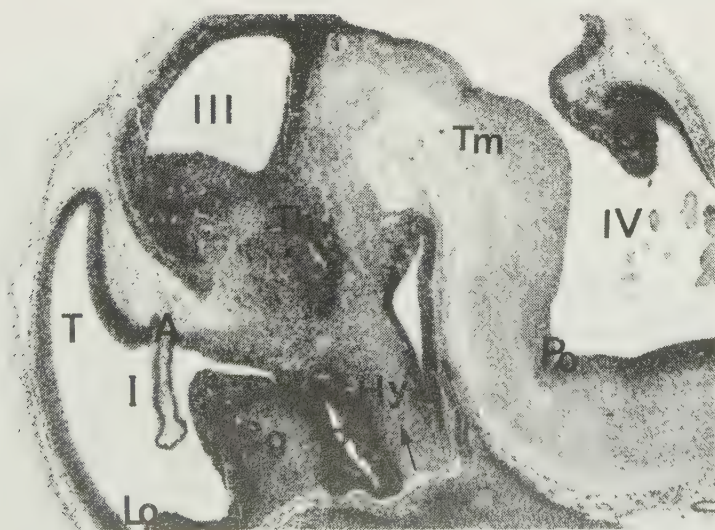
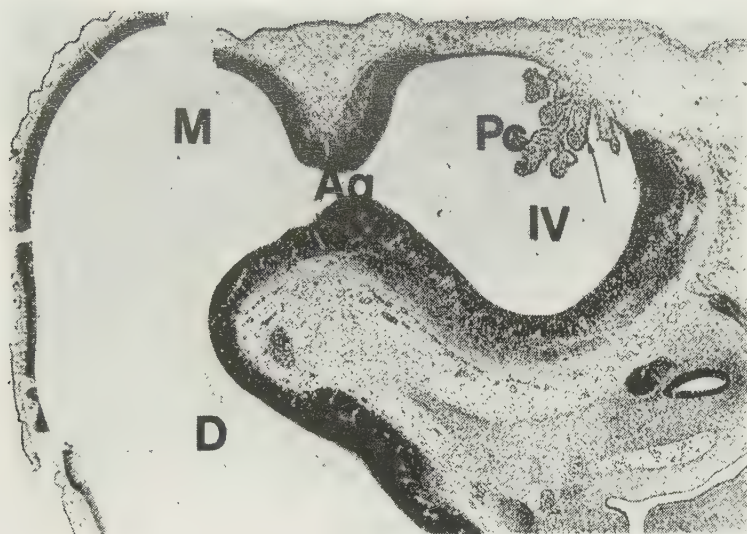


Abb. 24: Sagittalschnitt durch den gleichen Keimling
(Schnittebene nach lateral verschoben).
Tectum des Mesencephalon (Tc)
Ventriculum lateralis (I)
Ventriculus tertius (III)
Ventriculus quartus (IV)
Colliculus ganglionaris (Cg)
Vergrößerung 25,6 : 1

Abb. 25: Sagittalschnitt durch die Hypophyse eines
60 Tage alten Marmosetkeimlings (transab-
dominale Schwangerschaftsbestimmung).
Hypophysensäckchen (Hy)
Recessus infundibularis (I)
stark entwickelte Basispedunculi (Cc)
Vergrößerung 160 : 1

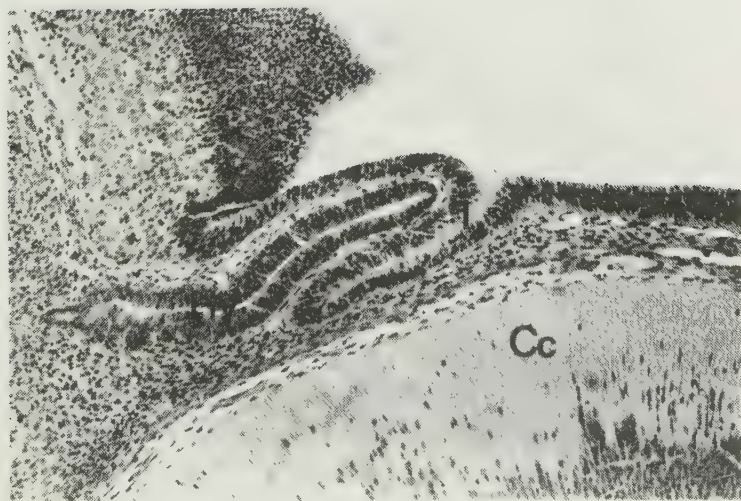
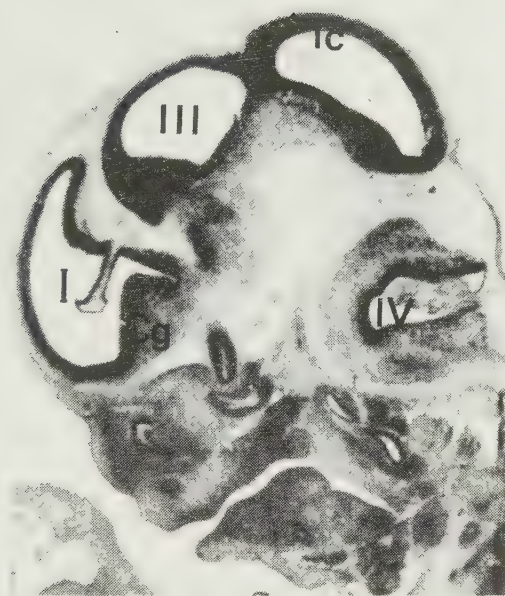


Abb. 26: Sagittalschnitt durch die Augenanlage eines 60 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung).

Augenlid (1)

Cornea (2)

Linse (3)

Linsenäquator (4)

Linsenepithel (→)

Descemet'sche Membran (5)

vordere Augenkammer (6)

Pigmentschicht der Retina (7)

Retinaschicht innen (8)

Vergrößerung 160 : 1

Abb. 27: Sagittalschnitt durch das Hirn eines 60 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Corpus mamillare.

Deutlich sichtbares Corpus mamillare (Cm) mit dem Recessus supra (→) et inframamillaris (→), das Primordium des Plexus chorioideus des III. Ventrikels (III) ist im Bereich der Zwischenhirndecke angelegt (A); das Tegmentum (Tm) ist stark entwickelt, der schmale Aquäduktus mesencephalicus (Aq) dargestellt; prominente Flügelplatte zeigt Kleinhirnanlage (Ce).

Basispedunculi (Cc)

Diencephalon (D)

Mesencephalon (M)

Recessus opticus (Ro)

Vergrößerung 40 : 1

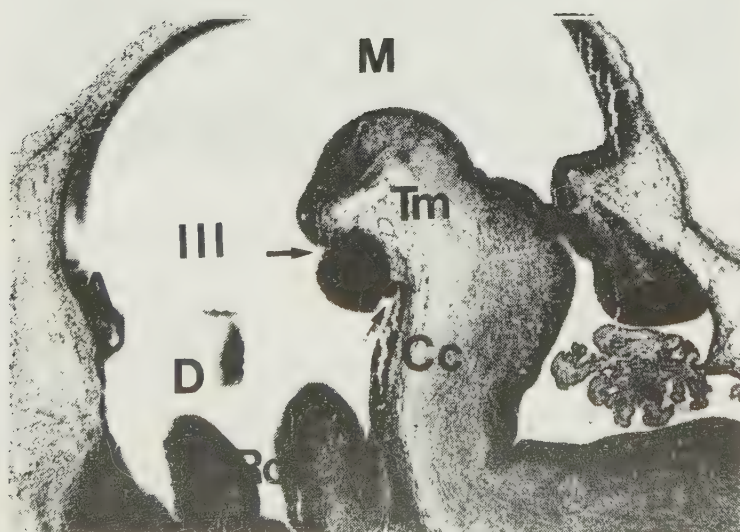
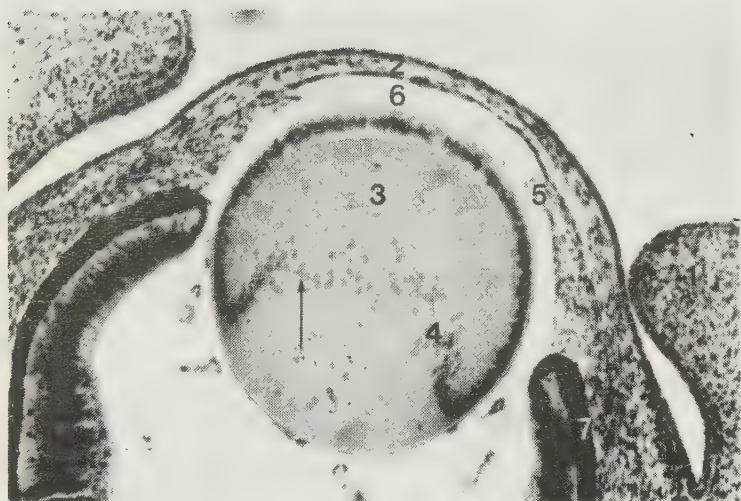


Abb. 28: Ohranlage eines 60 Tage alten Marmosetkeimlings
(transabdominale Schwangerschaftsbestimmung).
Zeigt den seitlichen Bogengang (1) und die
Cochleartasche (2) mit dem Abgang des Ductus
cochlearius (→) sind angeschnitten
Vergrößerung 160 : 1

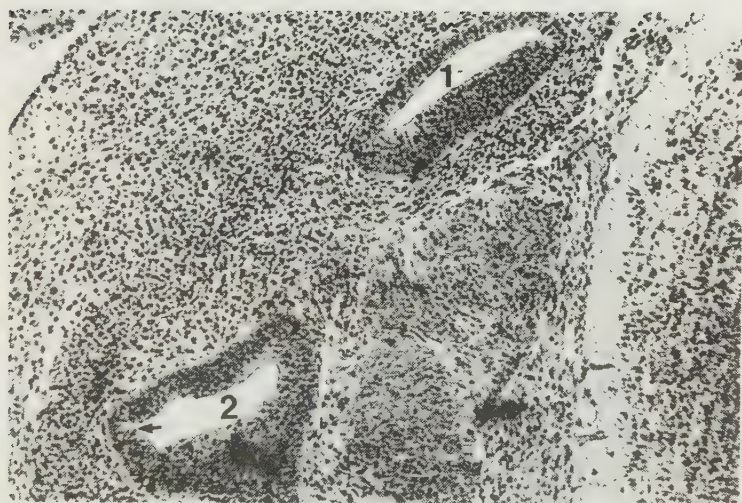


Abb. 29: Lateralansicht eines 64 Tage alten Marmoset-
Keimlings (Schwangerschaftsbestimmung trans-
abdominal und hormonell)

Vergrößerung 6,4 : 1

Abb. 30: Lateralansicht eines 68 Tage alten Marmoset-
keimlings (Schwangerschaftsbestimmung trans-
abdominal)

Vergrößerung 6,4 : 1



Abb. 31: Querschnitt durch das Hirn eines 64 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale und hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Stammganglien.

Entwicklung von Strukturen des Archipalliums (1), im lateralen Bereich der Hemisphärenwand entstandene neopalliale Bildungen (2) und basale Ausbildung des Paleopalliums (3). Teilung des Basalganglions in Nucleus caudatus (4), Putamen (5), Pallidum (6) und Bildung der Capsula interna (7); Hypothalamus (8).

Vergrößerung 25,6 : 1

Abb. 32: Großhirnrinde bei einem 64 Tage alten Marmosetkeimling (transabdominale und hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in der ventrolateralen Hemisphärenwand.

Matrixzone (1)

Schwärmschicht (2)

primäre Rinde (3)

Zonalschicht (4)

perineurales Mesenchym (5)

Membrana limitans externa (6)

lateral (→)

Vergrößerung 400 : 1

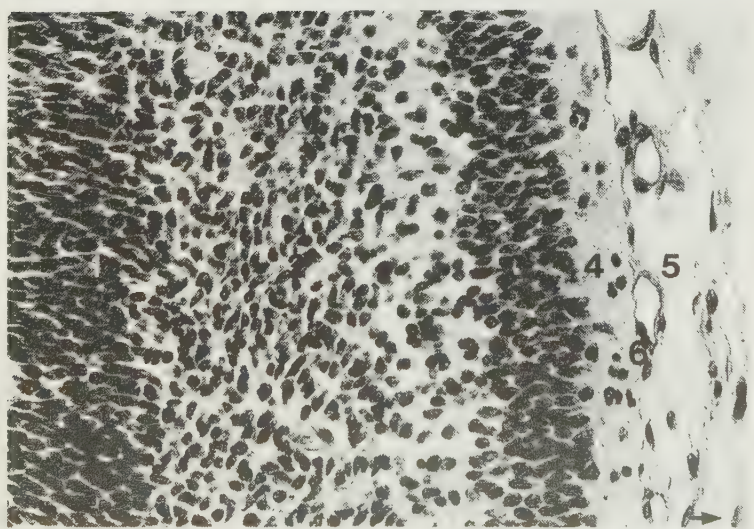
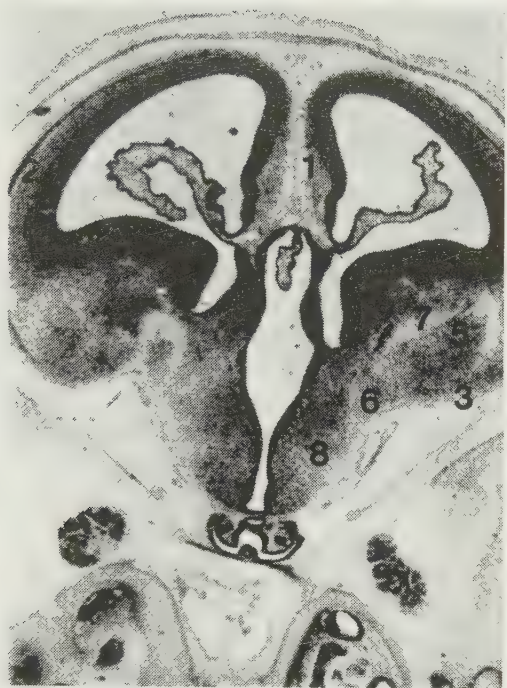


Abb. 33: Querschnitt durch einen 64 Tage alten Marmosetkeimling (transabdominale und hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Stammganglien ventraler als Abb. 32 gelegen.

- Archipallium (1)
- primäre Rinde (2)
- Pallium (3)
- Nucleus caudatus (4)
- Putamen (5)
- Pallidum (6)
- Capsula interna (7)
- Hypothalamus (8)
- Capsula externa (9)
- Foramen interventrikulare (10)
- Ventriculi laterales (I. und II.)

Vergrößerung 40 : 1

Abb. 34: Querschnitt durch das gleiche Marmosethirn in Höhe des Chiasma opticum.

Darstellung des Chiasma opticum (1), des Recessus opticus (2) und seiner lateral offenen Verbindungen (→)

Ventriculi laterales (I und II)

Falx primitiva (3)

Vergrößerung 25,6 : 1

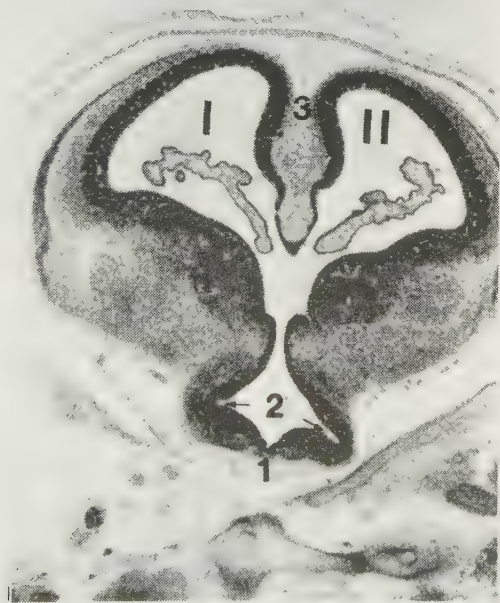
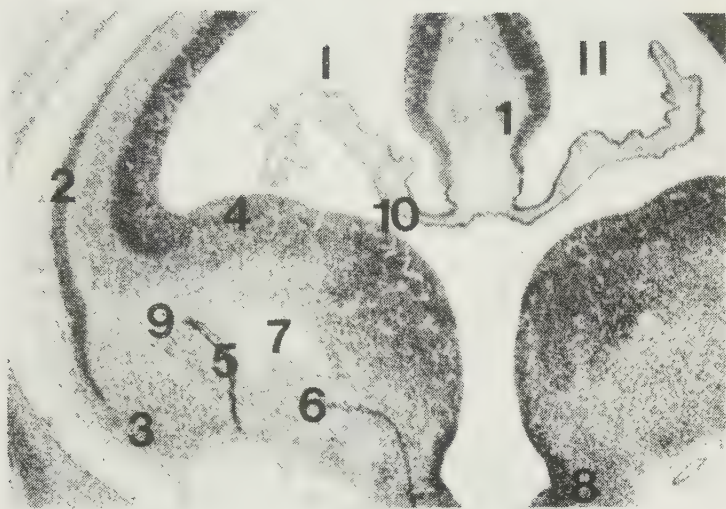


Abb. 35: Querschnitt durch das Hirn eines 64 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale und hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Thalamus.

Darstellung der Unterteilung des diencephalen Kerngebietes.

Stammganglien (1)

Sulcus terminalis (2)

Thalamus ventralis (3)

Thalamus dorsalis (4)

Hypothalamus (5)

Epithalamus (6)

Sulcus diencephalicus ventralis (7)

Sulcus diencephalicus medialis (8)

Plexus chorioideus Ventr. III (9)

Nervus oculomotorius (10)

Lamina affixa (11)

Ventriculi (I, II, III)

Vergrößerung 25,6 : 1

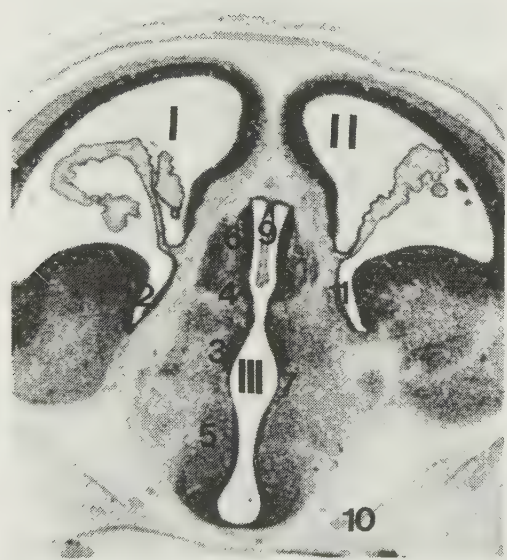


Abb. 36: Querschnitt durch das Auge eines 64 Tage alten
Marmosetkeimlings (transabdominale und hormo-
nelle Schwangerschaftsbestimmung).
Fortgeschrittene Umwachsung der Augenlider (→)
Glaskörper (Cv)
Linse (L)
Vergrößerung 40 : 1

Abb. 37: Ausschnittvergrößerung aus Abb. 37.
Schichtung der Cornea
Oberflächliche epitheliale Cuboidalschicht (1)
Substantia propria (2)
Descemet'sche Membran (3)
Linse (L)
Glaskörper (Cv)
Vergrößerung 160 : 1

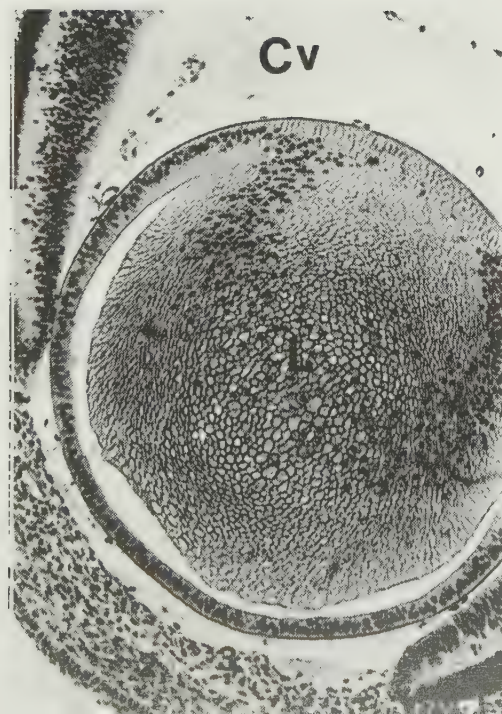
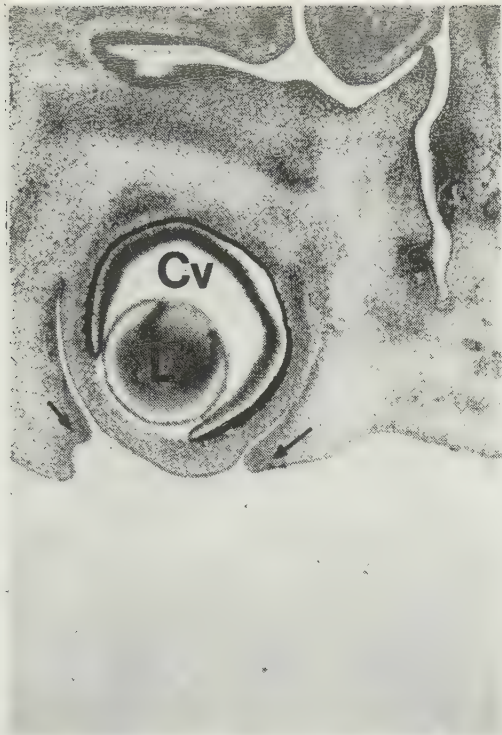


Abb. 38: Querschnitt durch die Hypophysenanlage eines 64 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale und hormonelle Schwangerschaftsbestimmung). Darstellung der Pars anterior der Adenohypophyse (AHy) mit rosettenförmiger Anordnung von angiogenem Gewebe (⇒) und sekundären Vesikeln (→).

Vergrößerung 160 : 1

Abb. 39: Querschnitt durch die Pars anterior der Adenohypophyse (Schnittebene hinter der Darstellung in Abb. 38 gelegen).

Schmale Trabekel wachsen in den mesodermalen Teil der Drüse ein (→).

Rathke'sche Tasche (RT)

Vergrößerung 160 : 1

Abb. 40: Querschnitt durch die Pars intermedia (mHy) und die Pars nervosa (I) (Schnittebene hinter der Darstellung in Abb. 39 gelegen).

Die Pars intermedia besteht aus einer dünnen Zellschicht, die in Kontakt mit der Pars nervosa steht und von der Pars anterior durch den Rest des Lumens der Rathke'schen Tasche (RT) getrennt ist.

Pars nervosa ist mit dem III. Ventrikel (III) nicht mehr in Verbindung.

Vergrößerung 160 : 1

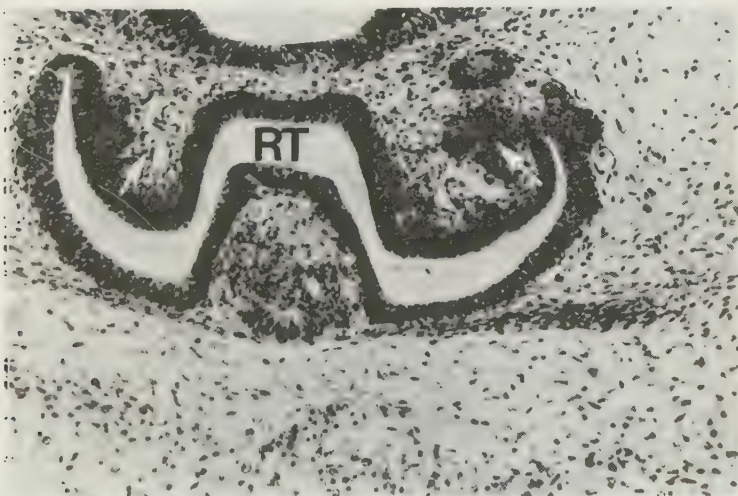
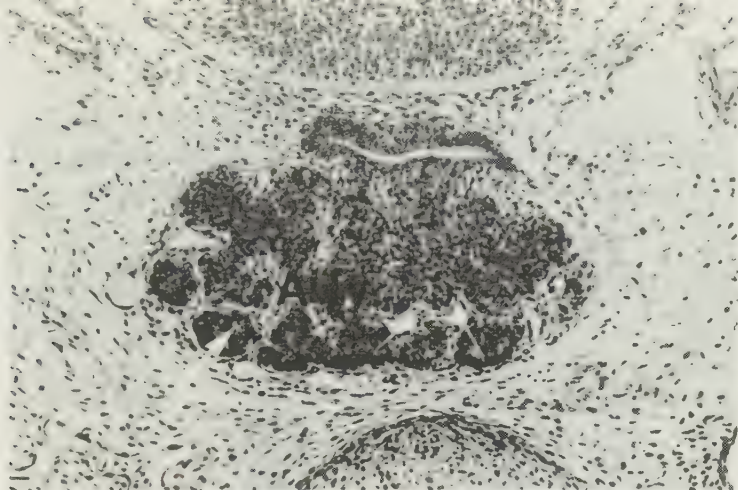


Abb. 41: Sagittalschnitt durch das Hirn eines 64 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Epiphysenfuge.
Darstellung der Epiphysenanlage (E), die mit dem III. Ventrikel (III) in offener Verbindung steht (Recessus pinealis (Rp).
Tectum (Tc)
Tegmentum (Tm).
Vergrößerung 64 : 1

Abb. 42: Schrägschnitt durch das Hirn eines 64 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale und hormonelle Schwangerschaftsbestimmung), durch das Diencephalon und die Brücke verlaufend. Schnittebene durch das Diencephalon entspricht in etwa der in Abb. 35 gezeigten Darstellung, daher hier nicht gesondert ausgewiesen.
Im Bereich der Brücke (Po) sind Nuclei pontis (→) zu erkennen.
Die Ohranlage zeigt den Übergang des Sacculus (S) in den Ductus cochlearis (Dc).
Vergrößerung 25,6 : 1



Abb. 43: Schrägschnitt durch das Diencephalon (D), Pons (Po) und Metencephalon eines 64 Tage alten Marmosetkeimlings (transabdominale und hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).

Nuclei pontis (→)

inferiore Cerebralpedunculi (Cci) im Bereich der lateralen Wände des Metencephalons.

Nucleus gracilis (Ncg) im caudalen Abschnitt der Medulla oblongata nachweisbar unterhalb des medialen Lemniscus (Lm).

Vergrößerung 25,6 : 1

Abb. 44: Schrägschnitt durch das Mesencephalon (M) und Metencephalon des gleichen Keimlings.

Rautenlippen bilden inneren und äußeren Kleinhirnwulst (Ce)

Aquäduktus mesencephalicus (Aq)

Ventriculus quartus (IV)

Pons (Po)

Vergrößerung 25,6 : 1

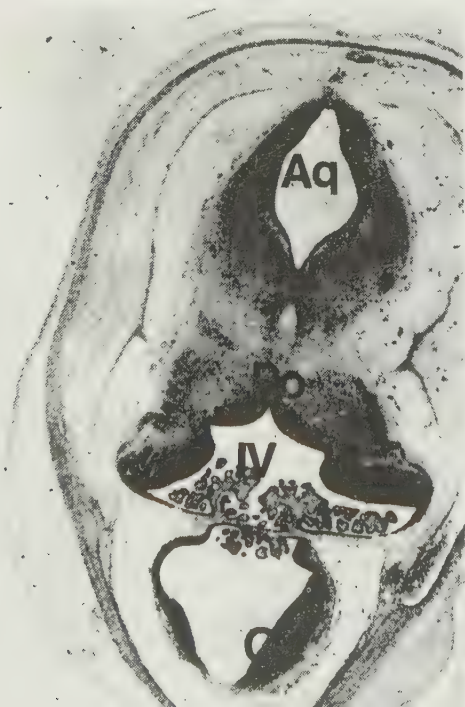
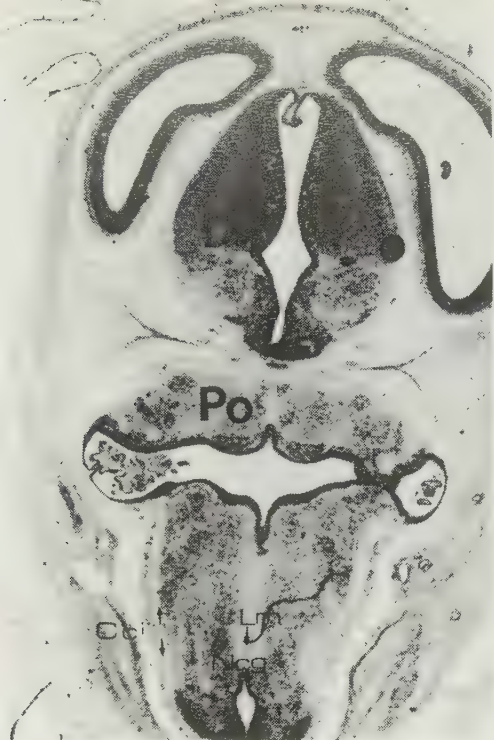


Abb. 45: Schrägschnitt durch das Mesencephalon und Metencephalon in Höhe der Epiphyse (E) und der transversalen Verdickung der Rautenlippen (RL) des gleichen Keimlings.
Darstellung des mes-metencephalen Übergangs.
Aquäduktus mesencephalicus (Aq)
Ventriculum quartus (IV)
Vergrößerung 25,6 : 1

Abb. 46: Schrägschnitt durch die Ohranlage des gleichen Keimlings.
Darstellung der knorpeligen Labyrinthkapsel (K), des Incus (Is) und des häutigen Labyrinths (L).
Ganglion Nervus quintus (V)
Vergrößerung 80 : 1

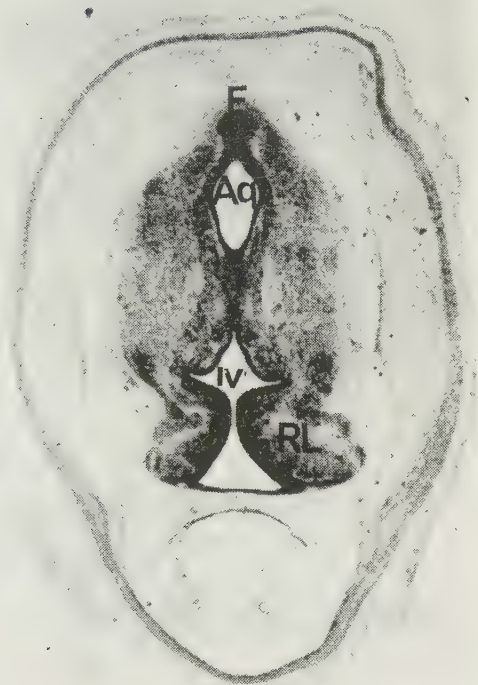


Abb. 47: Schrägschnitt durch das Telencephalon eines 82 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) und die Augenanlage.

Verbindung der Bulbi olfactorii mit dem Telencephalon (⇒). Augenanlage zeigt eine verdickte Nervenfaserschicht der Retina (R) in ihrer Verbindung mit dem Nervus opticus (No), der von einer Nervenscheide umgeben ist (→).

Ventriculi laterales (I, II)

mediale Extension des Neopalliums (Np).

Vergrößerung 24 : 1

Abb. 48: Schrägschnitt durch das Tel- und Diencephalon des gleichen Keimlings in Höhe des Foramen interventriculare (⇒) und der Neurohypophyse (HY) und durch die Ohranlage.

Temporalen Bogen der Hemisphärenbläschen zeigt Nucleus amygdaloideus (NA) und das Cornu temporale der Ventriculi laterales (→).

Thalamus (Th)

Ohranlage (O) mit Windungen der Cochlea.

Vergrößerung 24 : 1

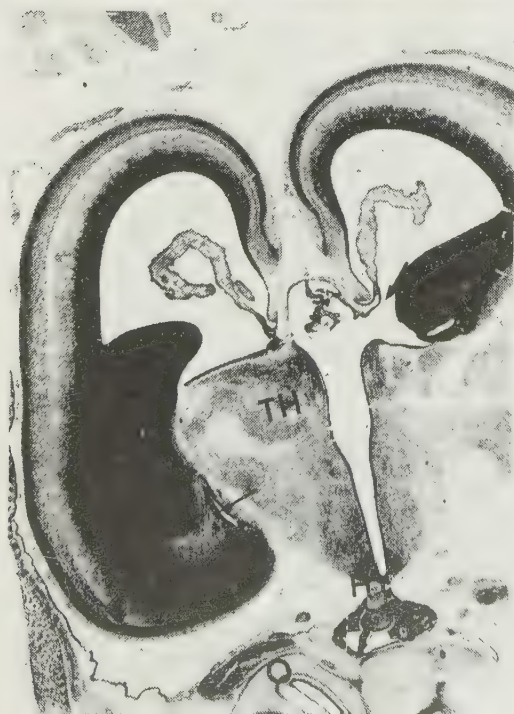


Abb. 49: Schrägschnitt durch das Diencephalon eines 82 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Pulvinar (Pu).

Vollständig vom Telencephalon umgebener Diencephalon. Cornu temporale der Ventriculi laterales deutlich zu erkennen (Ct).

Temporale Hippocampusformation (Hi) ist angelegt

Nucleus caudatus (NC)

Ventriculus tertius (III).

Vergrößerung 19,2 : 1

Abb. 50: Schrägschnitt durch das Gebiet des dorsalen Thalamus (DT) und das Metencephalon in Höhe der Pons (Po).

Habenuläre Nuclei (NH) aus der Zwischenschicht des Epithalamus differenziert.

Pulvinar (Pu) und Corpora geniculata (CG) nachweisbar.

Hippocampus (Hi)

cerebral Pedunculi (Cc)

Vergrößerung 24 : 1

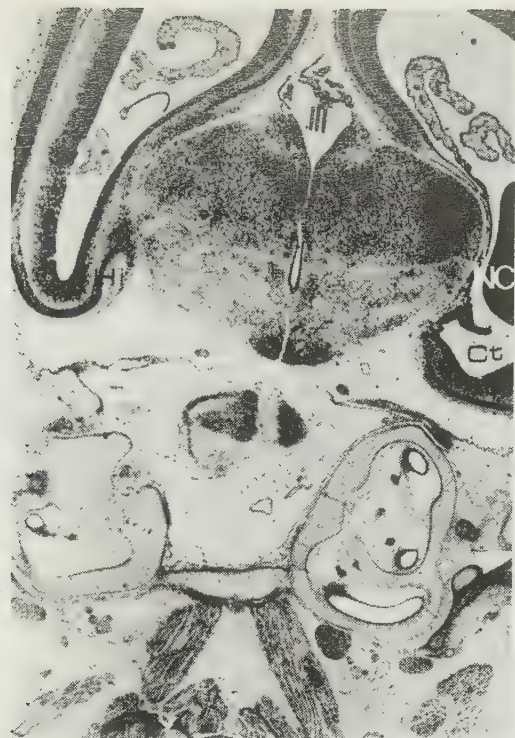


Abb. 51: Schrägschnitt durch das Telencephalon eines 82 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Foramen interventriculare.
Verbreiterung der Corticalschicht des Palliums ($\rightarrow\leftarrow$), mediale Extension des Neopalliums im Bereich der Stammganglien ($\Rightarrow$).
Nucleus caudatus (NC)
Capsula interna (CI)
Putamen (PD)
Capsula externa (CE)
Hypothalamus (HT)
Vergrößerung 19,2 : 1

Abb. 52: Schrägschnitt durch das Telencephalon des gleichen Keimlings (Schnittebene rostral der in Abb. 51 dargestellten Ebene).
Anlage des Corpus callosum (GC)
Nucleus caudatus (NC)
Putamen (PT)
Capsula interna (CI)
Capsula externa (CE)
Vergrößerung 19,2 : 1

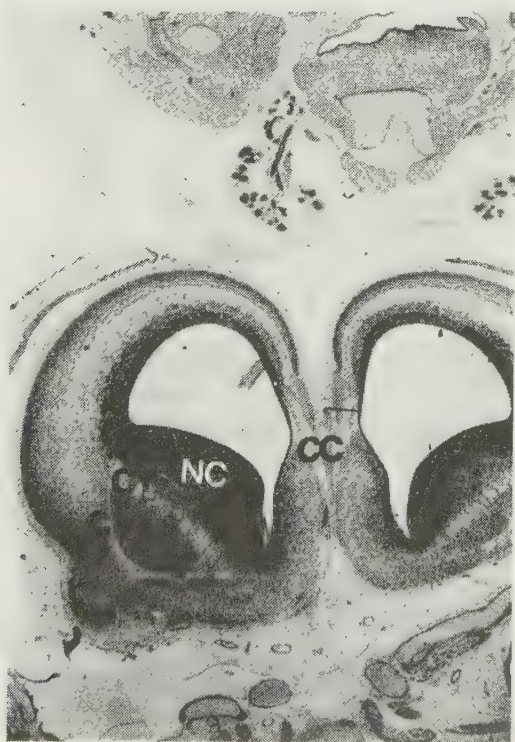
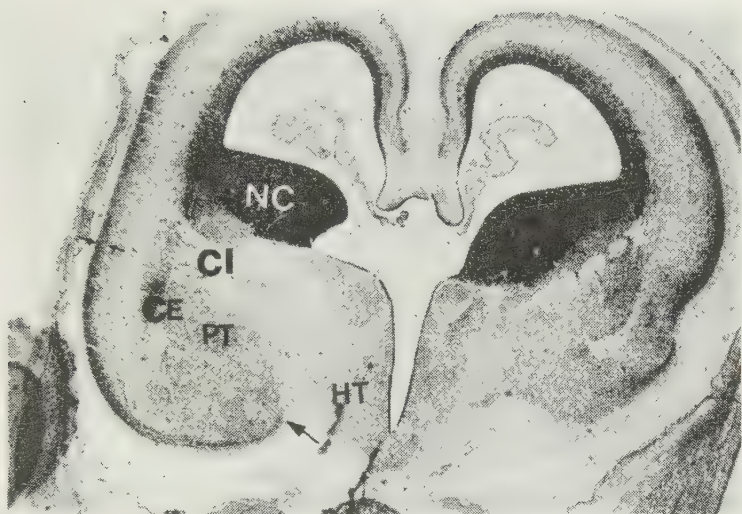


Abb. 53: Hypophysenanlage eines 82 Tage alten Marmoset-
keimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestim-
mung).

Adenohypophyse (AHY)

Boden des Diencephalon (D)

Vergrößerung 54 : 1

Abb. 54: Hypophysenanlage des gleichen Keimlings.
Neurohypophyse (I) mit obliteriertem Lumen
Adenohypophyse (AHY) noch mit sekundären
Vesikeln (→).

Vergrößerung 240 : 1

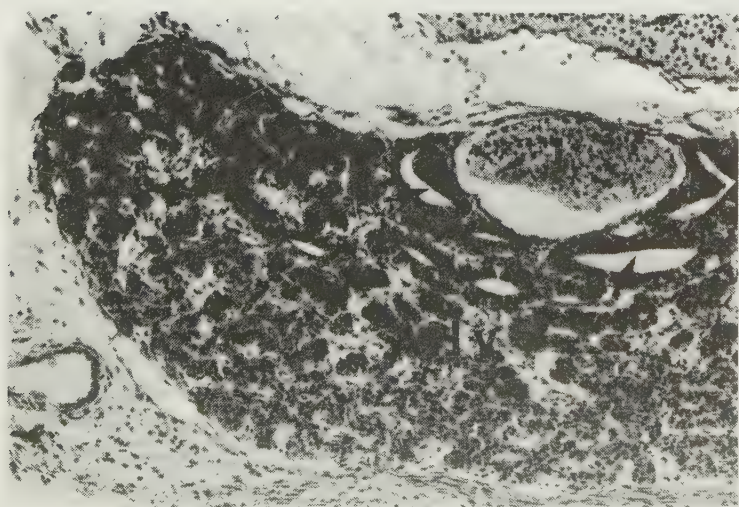
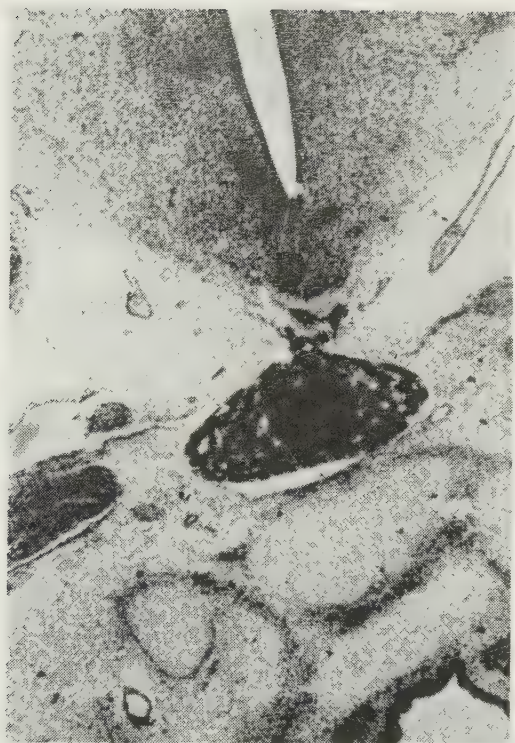


Abb. 55: Augenanlage eines 82 Tage alten Marmosetkeim-
lings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).
Darstellung der Augenschichten
Retina Zellschicht (1)
Pigmentschicht (2)
Sklera und Chorioidea (3)
Corpus vitreum (4)
Vergrößerung 240 : 1

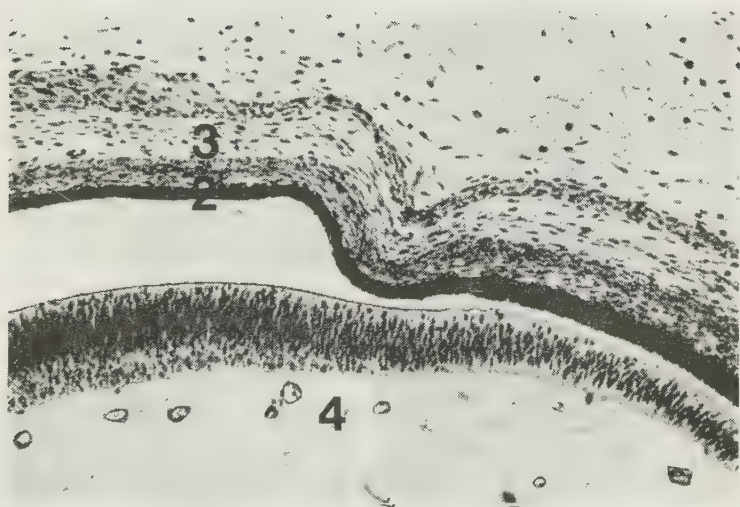


Abb. 55: Augenanlage eines 82 Tage alten Marmosetkeim-
lings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).
Darstellung der Augenschichten
Retina Zellschicht (1)
Pigmentschicht (2)
Sklera und Chorioidea (3)
Corpus vitreum (4)
Vergrößerung 240 : 1

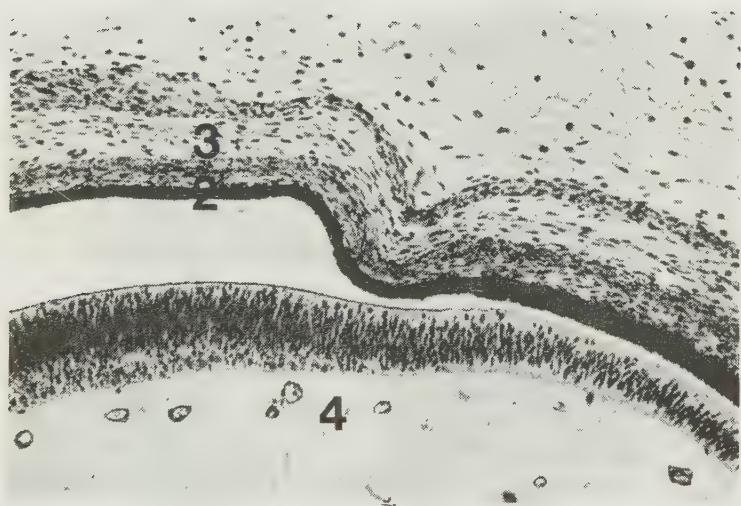


Abb. 56: Schrägschnitt durch das Mes- und Metencephalon eines 82 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Mündung des Aquäduktus cerebri (Aq) in den IV. Ventrikel (IV).

Im Bereich des Mesencephalons hat sich der Colliculus superior (CoS) und der Colliculus inferior (CoI) und die Substantia grisea centralis (G) entwickelt; Seitenanteile der Rautenlippen (RL) bilden die Anlage der Kleinhirnhemisphären (Ce).

Vergrößerung 32 : 1

Abb. 57: Schrägschnitt durch das Mes- und Metencephalon des gleichen Keimlings (Schnittebene liegt occipitaler als die in Abb. 56).

Im Bereich des Metencephalon ist ein querer Riegel (↔) im vorderen Teil des IV. Ventrikels (IV) gebildet worden.

Aquäduktus mesencephalicus (Aq)

Rautenlippen (RL)

Colliculus inferior (CoI)

Vergrößerung 40 : 1

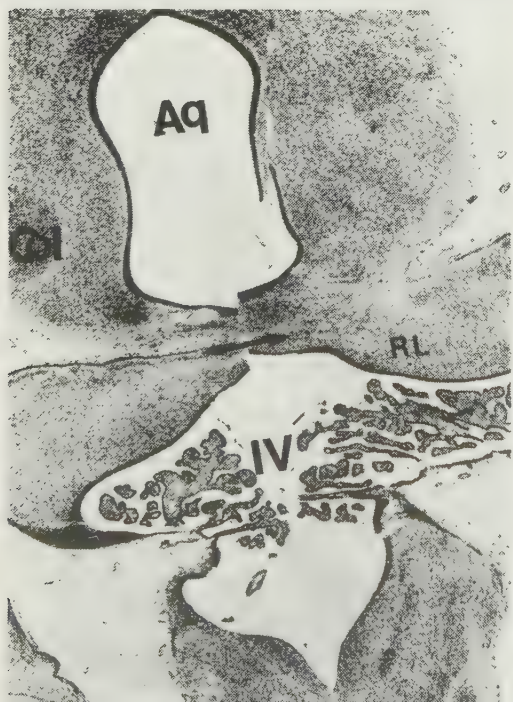
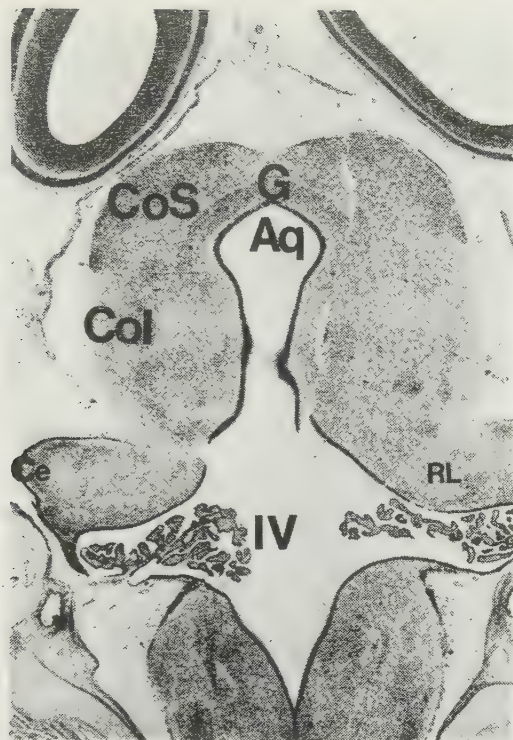


Abb. 58: Schrägschnitt durch das Mes- (M) und Metencephalon (MT) eines 32 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Aquaductus mesencephalicus (Aq) und des Nucleus olivaris (OL).
Darstellung des Übergangs von Mes- ins Metencephalon.
Pons (Po)
Medulla oblongata (Mo)
Recessus lateralis Ventriculus quartus (IV)
Vergrößerung 24 : 1

Abb. 59: Ohranlage des gleichen Keimlings
Ampulla (1) mit Crista ampullaris (Cr)
Utriculus (2)
Sacculus (3)
Cochlea (4)
Vergrößerung 60 : 1



Abb. 60: Frontalschnitt durch das Telencephalon eines 92 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Anlage des Corpus callosum (CC). Hemisphärenbläschen in der Medialebene durch Fissura longitudinalis orbi (↓) und den Sulcus corporis callosi (↑) getrennt. Vorwachsen der Basalganglien in das Lumen der Ventriculi laterales (I, II). Nucleus caudatus (NC) Capsula interna (CI) Putamen (PT)

Vergrößerung 19,2 : 1

Abb. 61: Schrägschnitt durch die Hippocampusformation (Hi) im Temporalbereich. Alveus hippocampi (ALV).

Vergrößerung 60 : 1

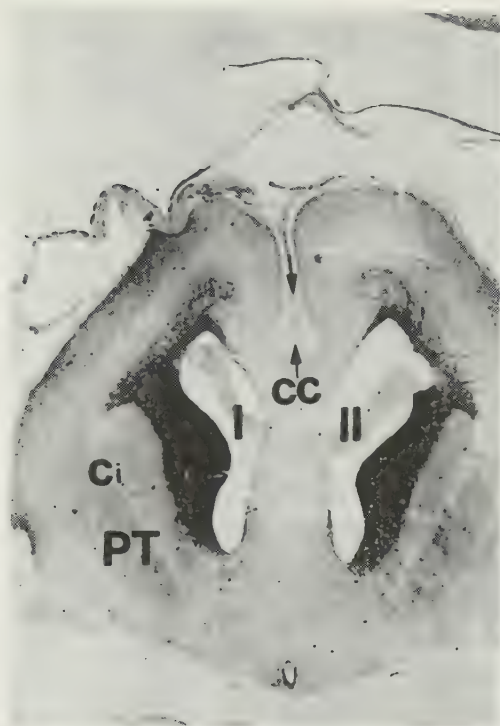


Abb. 62: Schrägschnitt durch das Kerngebiet des Temporalbereichs eines 92 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) und den Thalamus (Th).

Nucleus caudatus (Nc)

Capsula interna (Ci)

Putamen (Pu)

Pallidum (Pd)

Nucleus amygdaloideus (NA)

Ventriculus lateralis (I)

Vergrößerung 48 : 1

Abb. 63: Schrägschnitt in Höhe der Nuclei habenularis (NH) des gleichen Keimlings.

Epithalamus (ETh)

Ventriculus tertius (III)

Vergrößerung 60 : 1



Abb. 64: Schrägschnitt durch das thalamisch-tegmentale Gebiet in Höhe der Nuclei corporis mamillare eines 92 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).

Nucleus corporis mamillare (m)

Nucleus habenularis (NH)

Hippocampus (Hi)

Pons (Po)

Ventriculi laterales (I, II)

Vergrößerung 16 : 1

Abb. 65: Schrägschnitt durch das mesencephal-pontine Gebiet; Übergangszone des gleichen Keimlings.

Pons (Po)

Corpus geniculatum mediale (CG)

Pulvinar (Pu)

Cerebral pedunculi (Cc)

Deussation ventralis tegmenti (→)

Aqueductus mesencephalicus (Aq)

Substantia nigra

Nucleus ruber (*)

Vergrößerung 16 : 1

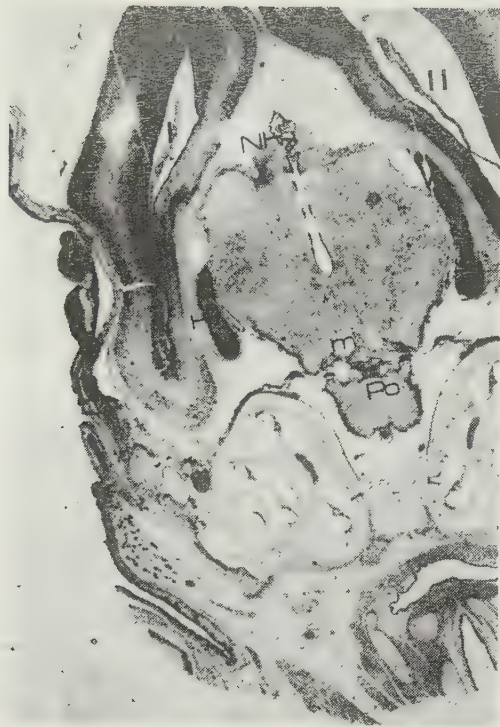


Abb. 66: Schrägschnitt durch einen 92 Tage alten Marmosetkeimling (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) durch das Mesencephalon in höhe des Übergangs des Aquäduktus cerebri (Aq) in den IV. Ventrikel (IV).

Colliculus superior (CoS)

Colliculus inferior (CoI)

Medulla oblongata (Mo)

Vergrößerung 24 : 1

Abb. 67: Schrägschnitt durch den mes-metencephalen Bereich des gleichen Keimlings (Schnittebene liegt vor der in Abb. 66 gezeigten).

Mesencephalon (M)

Medulla oblongata (Mo)

Pyramidenbahn (Py)

Corpus trapezoideum (Ct)

Vergrößerung 16 : 1

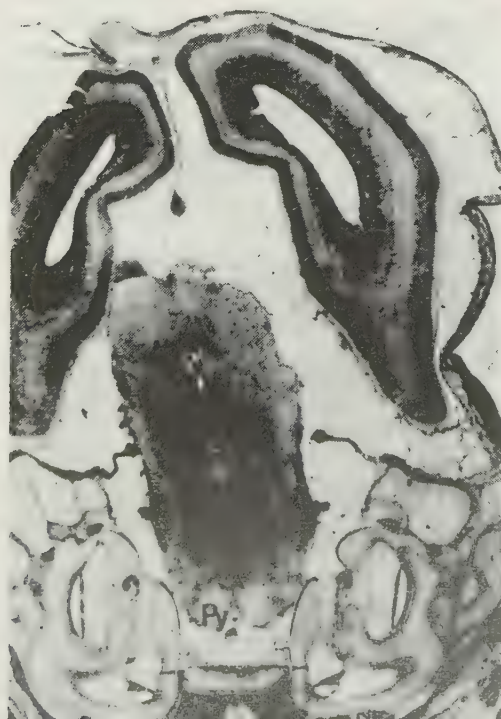


Abb. 68: Schrägschnitt durch das Tectum mesencephali (Tme) und das Metencephalon mit der Kleinhirnanlage eines 92 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Lobus centralis cerebelli (LCe). Aquaductus mesencephali (Aq)
IV. Vesikel
Vergrößerung 40 : 1

Abb. 69: Schrägschnitt durch das mes-metencephale Gebiet in Höhe der Vermis cerebelli (VCe) des gleichen Keimlings.
Furchungsprozeß des Cerebellums (→) und Cortex cerebelli (→ ←) sind dargestellt.
Medulla oblongata (Mo)
Ventriculus quartus (IV)
Tectum mesencephali (Tme)
Cerebellarhemisphäre (CeH)
Vergrößerung 24 : 1

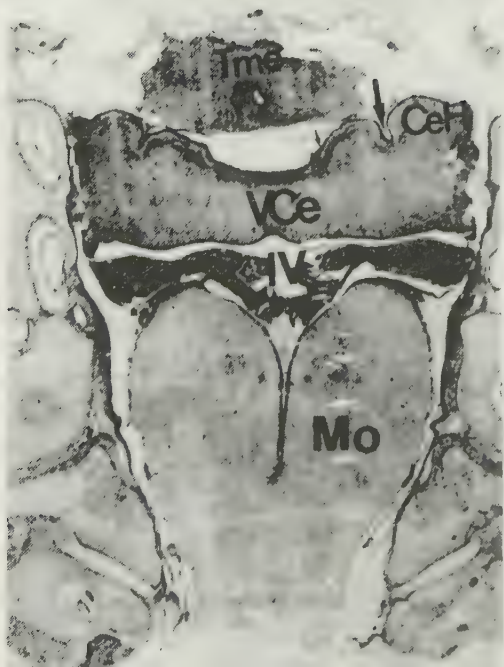
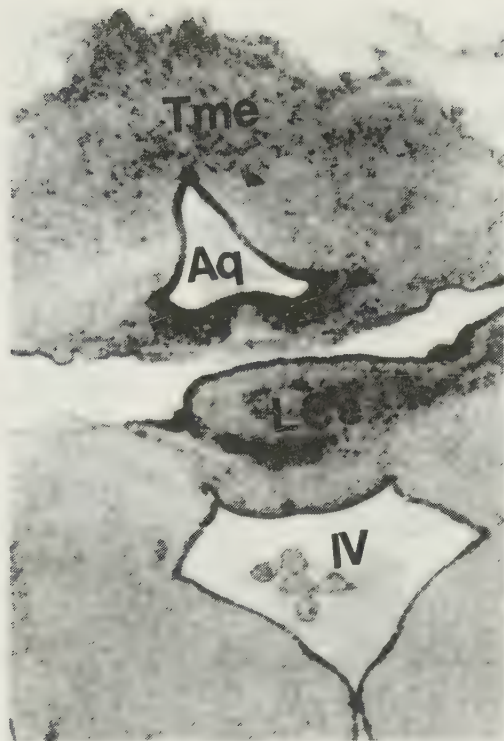


Abb. 70: Augenanlage eines 92 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).
Linse (L)
Proc. ciliaris (Ci)
Glaskörper (CV)
Retina (Re)
Vergrößerung 51,2 : 1

Abb. 71: Ausschnittvergrößerung der Pars ciliares der Augenanlage dieses Keimlings.
Proc. ciliaris (Ci)
Glaskörper (CV)
radiäre Falten (→).
Vergrößerung 240 : 1

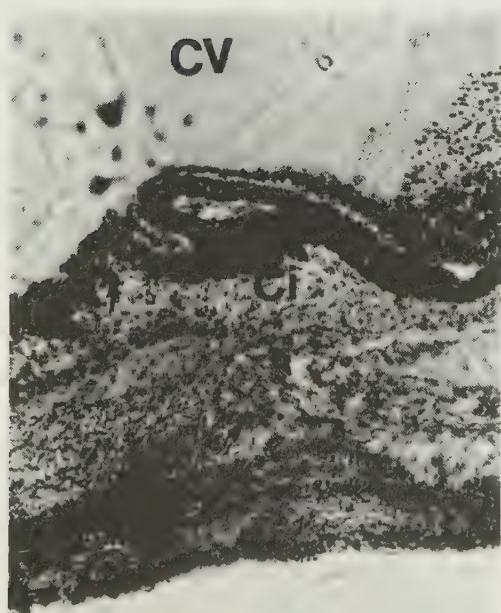
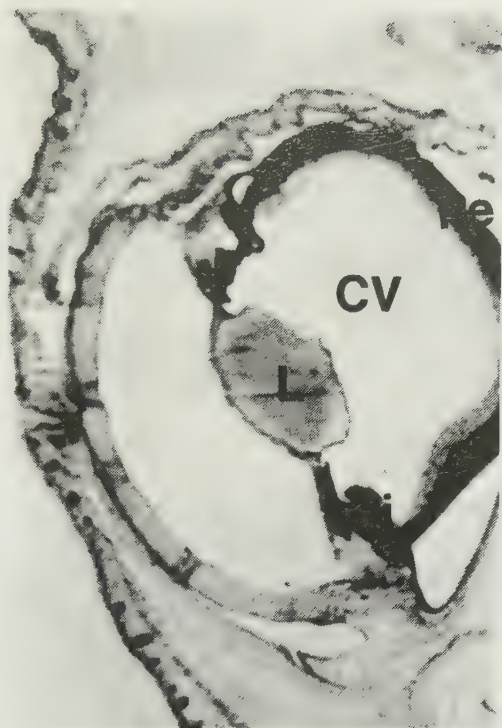


Abb. 72: Ohranlage eines 92 Tage alten Marmosetkeim-
lings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).
Scala vestibuli (Sv)
Scala tympani (St)
Scala media (Sm)
Ganglion spinale (Gs)
Reißner'sche Membran (→)
Organon corti (OC)
Basilarmembran (B)
Labyrinthkapsel (K)
Vergrößerung 60 : 1

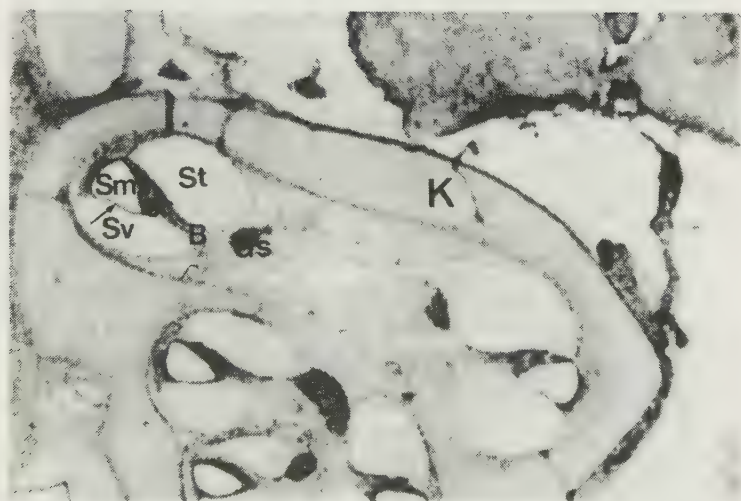


Abb. 73: Lateralansicht eines 105 Tage alten Marmoset-
hirns (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).
Vergrößerung 6 : 1

Abb. 74: Lateralansicht eines 120 Tage alten Marmoset-
hirns (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung)
Vergrößerung 6 : 1

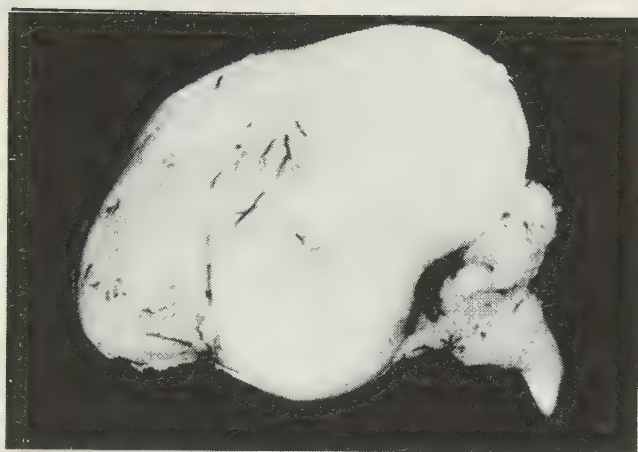


Abb. 75: Basalansicht eines 120 Tage alten Marmosethirns
(hormonelle Schwangerschaftsbestimmung)
(→) zeigt die Anlage des Inselfeldes.

Vergrößerung 6 : 1

Abb. 76: Dorsalansicht eines 105 Tage alten Marmoset-
hirns (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung).
Zeigt die Lamellenstruktur des Kleinhirns und
die Kleinhirnhemisphäre.

Vergrößerung 6 : 1

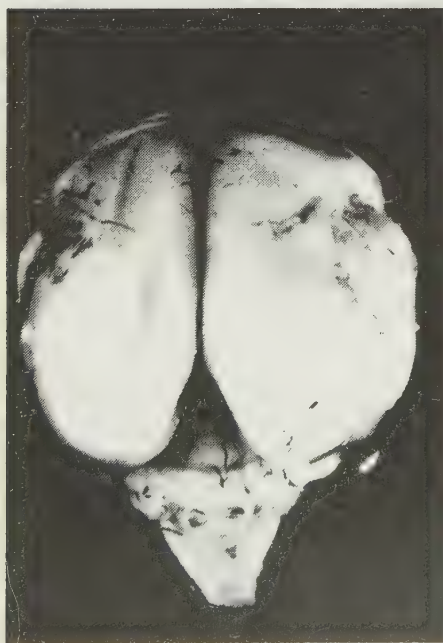


Abb. 77: Laterobasale Ansicht des Hirns eines 120 Tage
alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwanger-
schaftsbestimmung).

Vergrößerung 6 : 1



Abb. 78: Frontalschnitt durch das Telencephalon eines Marmosetkeimlings von 120 Tagen (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Claustrum.

Zeigt die Anlage des Claustrum (CL) und die Inselfeldentstehung (→).

Nucleus caudatus (Nc)

Capsula interna (CI)

Putamen (PT)

Claustrum (CL)

Corpus callosum (CC)

Cortex frontalis (CF)

Vergrößerung 10 : 1

Abb. 79: Frontalschnitt durch das Telencephalon des gleichen Keimlings in Höhe der Commissura anterior (CA).

Zwischen Commissura anterior und Corpus callosum (CC) ist das Septum pellucidum (Sp) entstanden.

Ventriculi laterales (I, II)

Vergrößerung 16 : 1

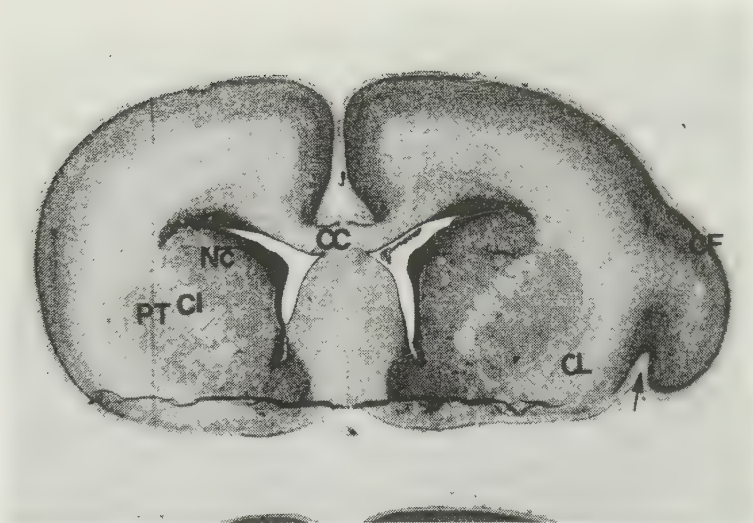


Abb. 80: Querschnitt durch das Telencephalon und Diencephalon eines 120 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Commissura anterior (Ca)
Zeigt Kopf des Nucleus caudatus (Nc)
Fornix als quergestellter Wulst, der sich nach medial verjüngt (Fx)
Putamen (PT)
Clastrum (CL)
Nucleus amygdaloideus centralis (NA)
Corpus callosum (CC)
Vergrößerung 10 : 1

Abb. 81: Querschnitt durch das Telencephalon und Diencephalon occipitaler als Abb. 80 gelegen (gleicher Keimling).
Corpus callosum (CC)
Nucleus caudatus Kopf (Nc)
Schwanz (Ncc)
Nucleus amygdaloideus (NA)
Hypothalamus (HT)
Nucleus anterior ventralis thalami (Nav)
Nucleus ventralis anterior thalami (Nva)
Capsula interna (CI)
Hippocampus retrocommussuralis (Hi)
Hippocampus supracommussuralis (Hs)
Vergrößerung 10 : 1

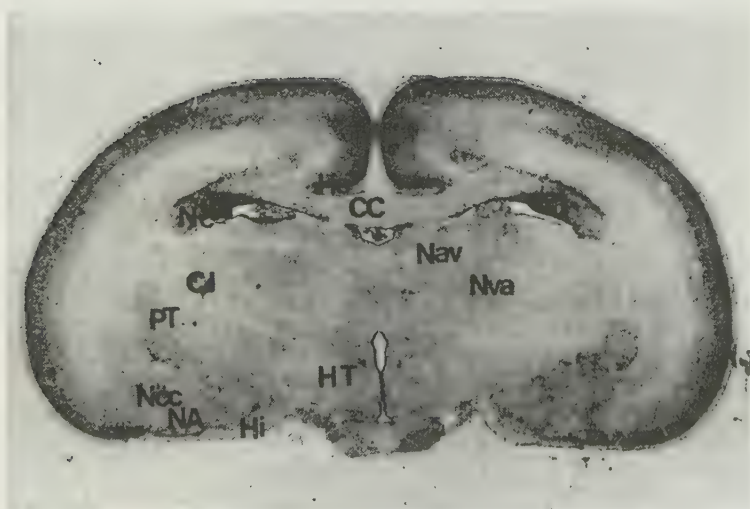
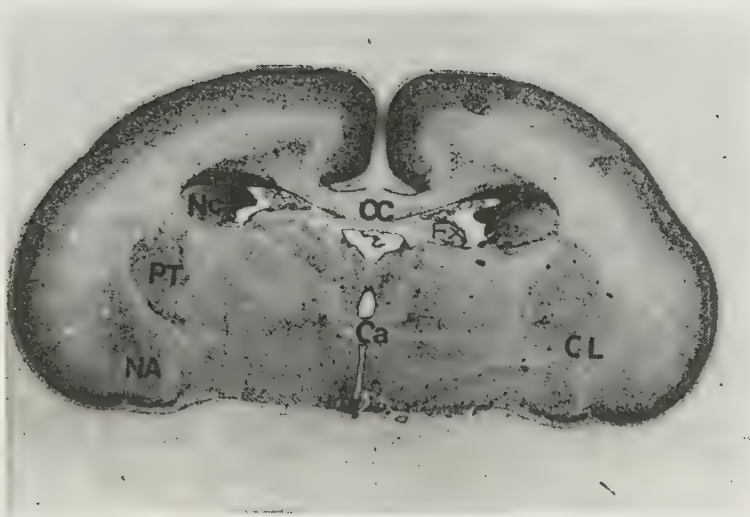


Abb. 82: Querschnitt durch das Hirn eines 120 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Epiphyse (E). Zeigt die Topographie des diencephal-mesencephalen Grenzgebietes.

Pulvinar (Pu)

Corpus geniculatum (Cg)

Lemniscus medialis (Lm)

Commissura habenularum (→)

Hippocampus (Hi)

Vergrößerung 10 : 1

Abb. 83: Ausschnittsvergrößerung der temporal gelegenen Hippocampusformation des gleichen Keimlings.

Fimbria hippocampi (FHi)

Pulvinar (Pu)

Cornu ammonis (CAm)

Regio subicularis (SU)

Vergrößerung 32 : 1

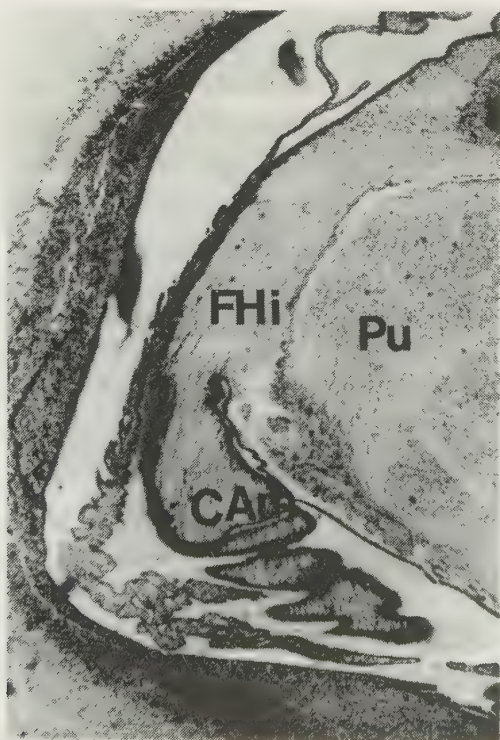
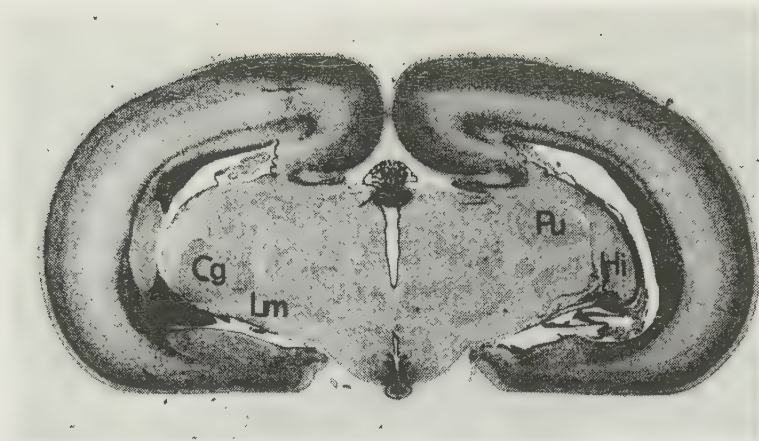


Abb. 84: Querschnitt durch das Cerebellum und das Metencephalon eines 120 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe der Lobuli centrales cerebelli.

Lingula (LL)

Lobus centralis ventralis (LCE)

Lobus centralis dorsalis (LD0)

Flocculus (FL)

Ventriculi laterales Cornu posterior (I, II)

Ventriculus quartus (IV)

Colliculus inferior (CoI) sind als mesencephale Strukturen zu erkennen.

Vergrößerung 10 : 1

Abb. 85: Querschnitt durch das Kleinhirn und die Brücke des gleichen Keimlings.

Nodulus (Nd)

Hemisphäre (He)

Uvula (Uv)

Corpus medullare cerebelli (Cme)

Culmen (Cul)

Pons (Po)

Vergrößerung 12 : 1



Abb. 86: Querschnitt durch das Kleinhirn eines 120 Tage alten Marmosetkeimlings (hormonelle Schwangerschaftsbestimmung) in Höhe des Nucleus dentatus. Die occipitalen Ausläufer der Ventriculi laterales sind im Schnittbild enthalten.
Kleinhirnhemisphäre (HCe)
Nucleus lateralis cerebelli (Nucleus dentatus) (Hcd)
Nucleus medialis cerebelli (Hcm)
Vergrößerung 10 : 1

Abb. 87: Querschnitt durch die mes-metencephale Übergangszone und der Ventriculi laterales des gleichen Keimlings in Höhe des Aquaductus mesencephalicus (Aq)
Schichtung der Großhirnhemisphäre ist dargestellt (→←)
Matrixschicht (1)
subcorticales Mark (2)
Schwärmschicht (fast erloschen) (3)
Cortex (4)
Zonalschicht (5)
Vergrößerung 10 : 1

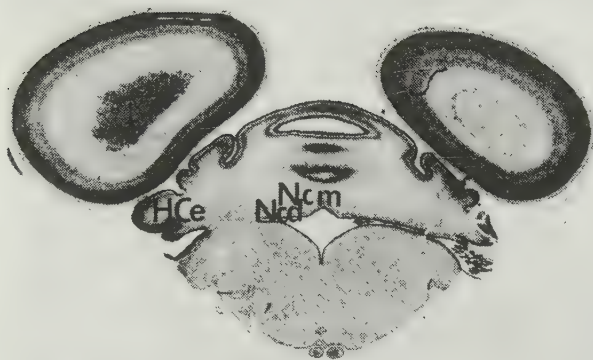


Abb. 88: Linke Lateralansicht des Hirns eines Marmoset
(Neugeborenen) (Agyrie)

Im Bereich des Cerebellum ist die linke Hemisphäre (HE), die Fissura prima (→) und der Lobus dorsalis (C) abgebildet.

Sulcus im Temporallappen (⇒).

Vergrößerung 5 : 1

Abb. 89: Rechte Lateralansicht des Hirns eines erwachsenen Marmoset.

Auffällige Agyrie auch des erwachsenen Tieres.

Vergrößerung 3,2 : 1

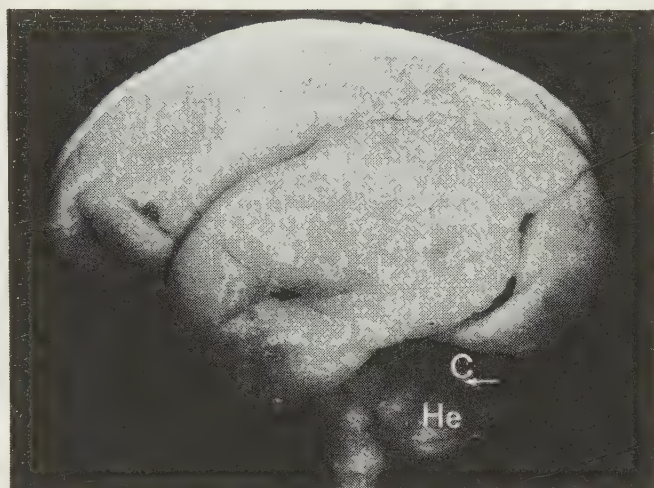


Abb. 90: Frontalschnitt durch das Telencephalon eines neugeborenen Marmoset (Chiasma entfernt) in Höhe des Sulcus lateralis cerebri.

Nucleus caudatus (Nc)

Capsula interna (CI)

Putamen (PT)

Clastrum (CL)

Cortex insularis (CIn)

Cortex temporalis (CT)

Sulcus lateralis cerebri (SL)

Cortex frontalis (CF)

Corpus callosum (CC)

Vergrößerung 8 : 1

Abb. 91: Frontalschnitt in Höhe der Commissura anterior cerebri des gleichen Tieres.

Corpus callosum (CC)

Fornix (Fx)

Nucleus caudatus (Nc)

Putamen (PT)

Clastrum (CL)

Commissura anterior (CA)

Nucleus amygdaloideus (NA)

Vergrößerung 8 : 1

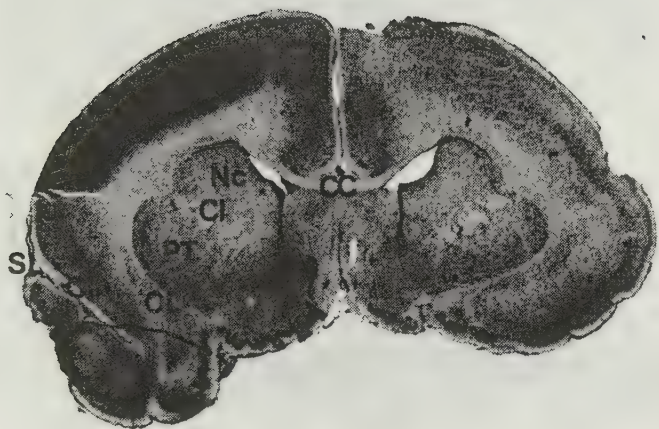


Abb. 92: Querschnitt durch das Neugeborenenhirn eines Marmoset in Höhe der Epiphysenanlage.
Dorsaler Thalamus, Mesencephalon und Metencephalon in einer Schnittebene.
Pulvinar medialis (Pum)
Pulvinar lateralis (Pul)
Corpus geniculatus lateralis (Cg)
Corpus callosum (CC)
Epiphyse (E)
Fornix (Fx)
Amygdaloidale Region
CA 1 (1)
CA 3 (3)
CA 4 (4)
Fascia dentata (FD)
Jubiculum (5)
Vergrößerung 8 : 1

Abb. 93: Querschnitt durch das Kleinhirn und die Brücke eines neugeborenen Marmoset.
Das Großhirn zeigt den Sulcus calcarinus (Sc)
Kleinhirnstrukturen
Uvula (Uv)
Culmen (Cul)
Corpus medialis cerebelli (Cme)
Pons (Po)
Vergrößerung 9 : 1

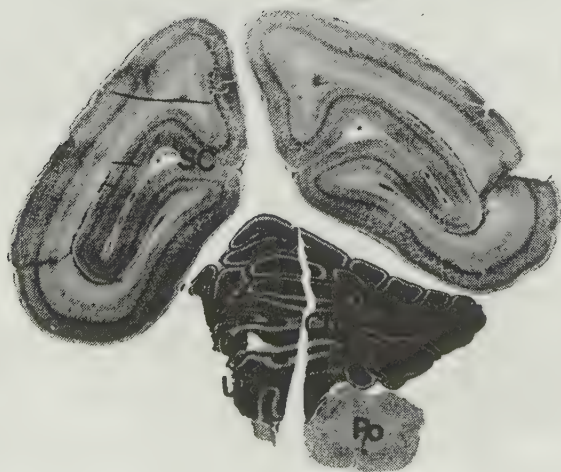
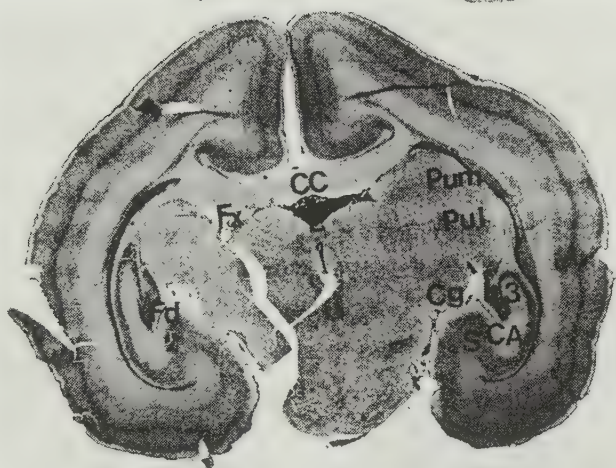


Abb. 94: Schnitt durch das Kleinhirn eines 120 Tage
alten Mormosetkeimlings (Schwangerschaft
transabdominal und hormonell bestimmt).
Zellschichten der Kleinhirnhemisphäre
äußere Körnerschicht (1)
Molekularschicht (2)
innere Körperschicht (3)
fehlendes Marklager
Vergrößerung 40 : 1

Abb. 95: Gleicher Schnitt durch das Kleinhirn.
Nicht linear angeordnete Purkinjezellen.
Purkinjezellen (*)
Vergrößerung 100 : 1

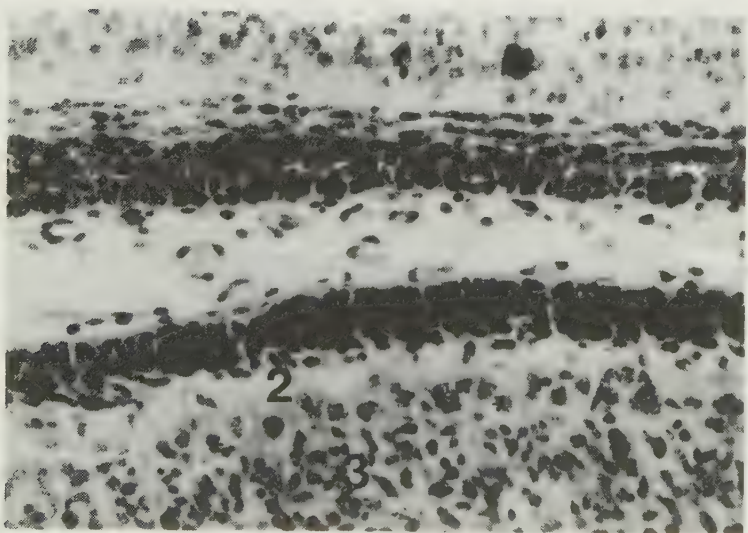
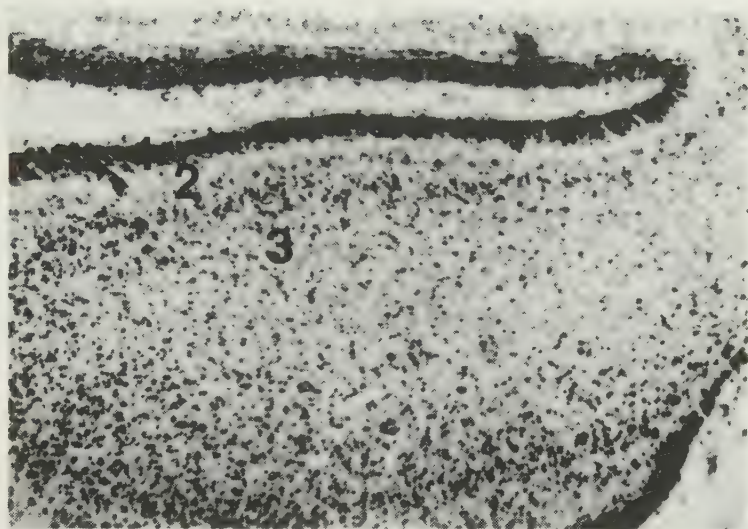


Abb. 96: Schnitt durch das Kleinhirn eines neonaten
Marmoset.

Zellschichten der Kleinhirnhemisphäre.

äußere Körnerschicht (1)

Molekularschicht (2)

innere Körnerschicht (3)

Marklager (4)

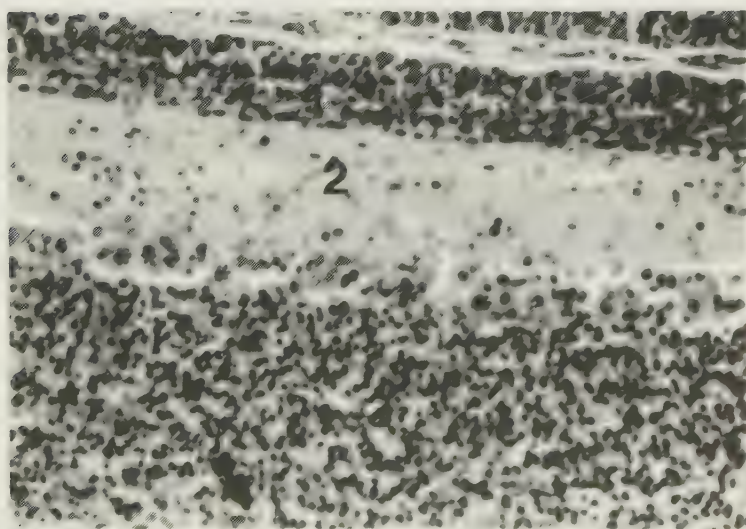
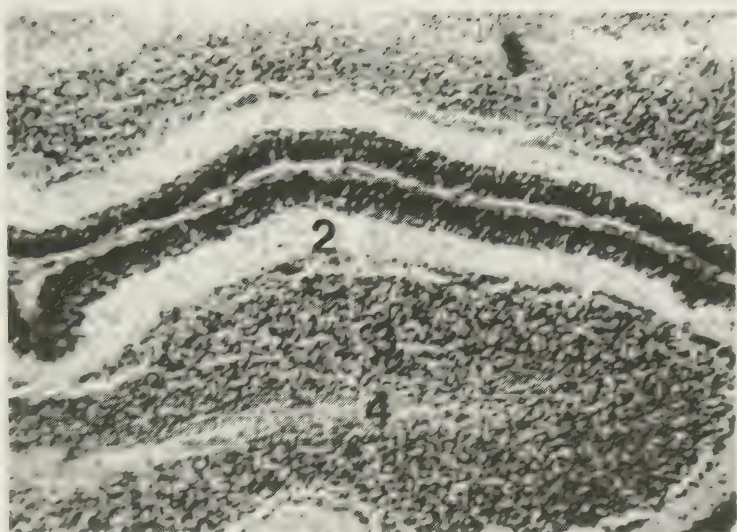
breite Molekularschicht

zellreiche innere Körnerschicht

Vergrößerung 40 : 1

Abb. 97: Gleicher Schnitt durch das Kleinhirn.
Linear angeordnete Purkinjezellen (*).

Vergrößerung 100 : 1



An dieser Stelle möchte ich mich noch einmal recht herzlich bei Herrn Professor Dr. med. H.-J. Merker für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. med. vet. E. Künzel aus dem Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie sowie den Mitarbeitern des Instituts für Toxikologie und Embryonalpharmakologie der Freien Universität Berlin, besonders aber den Damen Frau U. Krüger, Frau H. Stürje und Frau I. Wolff, die mir bei der Durchführung der einzelnen Aufgaben stets hilfreich zur Seite gestanden haben.

Lebenslauf

Am 5. März 1953 wurde ich als einziges Kind des Opernsängers Johannes Georg Richter und der kaufmännischen Angestellten Vera Anne Richter, geb. Sobotta, in Ost-Berlin geboren.

Von 1959 bis 1971 besuchte ich die allgemeinbildenden und erweiterten Oberschulen in Berlin und Leipzig. Von 1969 bis 1971 erlernte ich den Beruf eines Facharbeiters für Datenverarbeitung und war - nach meiner Reifeprüfung im Jahr 1971 - in diesem Beruf bis 1973 tätig.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im September 1973 an der Humboldt Universität zu Berlin. Dort legte ich im Juni 1979 mein Staatsexamen ab und verteidigte gleichzeitig meine Diplomarbeit. Vom Juli 1979 bis zum Juni 1981 wurde mir aus politischen Gründen eine ärztliche Tätigkeit untersagt.

Nach beendeter Haftzeit arbeitete ich von 1980 bis 1981 als Betreuer geistig behinderter Kinder in einer evangelischen Einrichtung Ost-Berlins.

Im Juni 1981 wurde mir die Staatsbürgerschaft der DDR aberkannt. Und seither habe ich meinen Wohnsitz in West-Berlin.

Seit August 1981 arbeite ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für klinische Chemie und -Biochemie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin.

Seit 1980 bin ich mit der Hebamme Berrit Almute Richter,
geb. Fuchs, verheiratet und der Vater unserer gemeinsa-
men Kinder Johannes-Paul Richter und Carl-Philip Richter,
die 1980 bzw. 1982 geboren wurden.

